А. Н. Окороков

Руководство по лечению внутренних болезней

Том 4

Лечение ревматических болезней

Издание третье, переработанное и дополненное

https://t.me/medknigi

Москва
Медицинская литература
2013

УДК 616.72
ББК 54.1
О-54

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав

Авторы, редактор и издатели приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств, а также схем применения технических средств Однако эти сведения могут изменяться Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных и технических средств.

Окороков А. Н.

О-54 Руководство по лечению внутренних болезней: т. 4. Лечение ревматических болезней. — 3-е изд., перераб. и доп. / А. Н. Окороков. — М.: Мед. лит., 2013.— 636 с.: ил.

ISBN 978-5-89677-152-4

В четвертом томе третьего издания руководства по лечению болезней внутренних органов всесторонне излагается лечение ревматических заболеваний с учетом современных сведений, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе.

Для ревматологов, терапевтов и врачей других специальностей.

УДК 616.72
ББК 54.1

Сайт издательства в Интернете: www.medlit.biz

ISBN 978-5-89677-159-3 (том 4)
ISBN 978-5-89677-115-9
ISBN 978-985-6332-17-6

© А. Н. Окороков, 2013
© Изд. Плешков Ф. И.,
изд. Чернин Б. И., 2013

https://t.me/medknigi

Содержание

Глава 66
Лечение острой ревматической лихорадки 1013
Лечебная программа 1014
Режим больного 1014
Лечебное питание 1015
Этиологическое лечение 1016
Купирование активного воспалительного процесса (патогенетическая терапия) 1017
Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами 1017
Лечение глюкокортикоидными препаратами 1018
Применение аминохинолиновых соединений 1020
Метаболическая терапия 1020
Симптоматическое лечение 1021
Санаторно-курортное лечение 1021
Диспансеризация 1022
Профилактика 1023
Первичная профилактика 1023
Вторичная профилактика ревматической лихорадки 1024
Иммунопрофилактика 1025

Глава 67
Лечение ревматоидного артрита 1026
Диагностика ревматоидного артрита 1026
Диагностические критерии 1026
Лабораторные данные 1028
Ревматоидный фактор 1028
Антитела к циклическому цитруллинированному полипептиду 1028
Инструментальные методы 1030
Диагностика раннего ревматоидного артрита 1030
Классификация ревматоидного артрита 1031
Цели лечения и лечебная программа при ревматоидном артрите 1034
Режим больного ревматоидным артритом 1034
Лечебное питание 1035
Медикаментозное лечение 1036
Нестероидные противовоспалительные средства 1036
Производные салициловой кислоты 1039
Производные индолуксусной кислоты 1039
Производные антраниловой кислоты 1040
Производные пропионовой кислоты 1040
Производные фенилуксусной кислоты 1041
Оксикамы 1042
Производные хиназолонов 1043
Селективные и преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 1043
Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов 1045
НПВП-гастропатия 1045
Желудочная диспепсия, ассоциированная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов 1047
Поражение тонкого кишечника, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-энтеропатия) 1047

https://t.me/medknigi

Поражение толстого кишечника ... 1048
Поражение печени, ассоциированное с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гепатопатия) ... 1049
Неблагоприятное влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на сердечно-сосудистую систему ... 1050
Возможные неблагоприятные влияния нестероидных противовоспалительных препаратов на почки ... 1053
Нестероидные противовоспалительные препараты и бронхиальная астма ... 1054
Возможность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при беременности ... 1054
Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на заживление переломов ... 1055
Побочные гематологические эффекты НПВП ... 1055
Побочные психические и неврологические эффекты НПВП ... 1055
Кожные реакции на применение НПВС ... 1055
Взаимодействие НПВС с другими лекарствами ... 1055
Общие рекомендации по применению нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматоидном артрите ... 1057
Глюкокортикостероидные препараты (кортикостероидные противовоспалительные средства) ... 1058
Побочные эффекты глюкокортикоидов ... 1060
Показания к системной глюкокортикостероидной терапии ... 1061
Методика лечения ревматоидного артрита малыми дозами глюкокортикостероидов ... 1061
Лечение средними и высокими дозами глюкокортикостероидных препаратов ... 1063
Пульс-терапия глюкокортикостероидами ... 1064
Побочные эффекты пульс-терапии ... 1064
Базисные (модифицирующие болезнь) противовоспалительные препараты ... 1065
Основные общие положения в отношении применения базисных лекарственных препаратов при ревматоидном артрите ... 1065
Цитостатики антиметаболического действия ... 1067
Лечение ревматоидного артрита метотрексатом ... 1067
Лечение ревматоидного артрита азатиоприном (имураном) ... 1074
Цитостатики алкилирующего действия ... 1076
Лечение ревматоидного артрита циклофосфамидом ... 1076
Лечение ревматоидного артрита хлорамбуцилом ... 1077
Лечение препаратами золота ... 1078
Препараты золота для внутримышечного введения ... 1079
Препараты золота для перорального приема ... 1081
Противопоказания к лечению препаратами золота ... 1082
Место препаратов золота в современной базисной терапии ревматоидного артрита ... 1082
Лечение ревматоидного артрита сульфасалазином и салазопиридазином ... 1083
Механизм действия сульфасалазина и салазопиридазина ... 1084
Схемы лечения ... 1084
Противопоказания к лечению сульфасалазином и салазопиридазином ... 1085
Место сульфасалазина и салазопиридазина в современной базисной терапии ревматоидного артрита ... 1086
Производные хинолина (4-аминохинолиновые соединения) ... 1088
Методика лечения ревматоидного артрита аминохинолиновыми соединениями ... 1088
Побочные эффекты аминохинолиновых соединений ... 1089
Противопоказания к лечению аминохинолиновыми соединениями ... 1090
Аминохинолиновые соединения в современной базисной терапии ревматоидного артрита ... 1090
Лечение D-пеницилламином ... 1090
Формы выпуска D-пеницилламина и основные сведения о его фармакокинетике ... 1091
Методика лечения ревматоидного артрита D-пеницилламином ... 1091
Возможные побочные эффекты D-пеницилламина ... 1091
Противопоказания к лечению D-пеницилламином ... 1091
Место D-пеницилламина в современной базисной терапии ревматоидного артрита ... 1092
Показания к немедленному прерыванию лечения D-пеницилламином ... 1092

https://t.me/medknigi

Лечение ревматоидного артрита циклоспорином 1092
Формы выпуска циклоспорина А и основные сведения о его фармакокинетике 1093
Методика лечения ревматоидного артрита циклоспорином 1094
Возможные побочные эффекты циклоспорина 1095
Ввзаимодействие циклоспорина с другими лекарственными средствами 1095
Противопоказания к лечению циклоспорином 1095
Место циклоспорина в современной базисной терапии ревматоидного артрита 1095
Показания к немедленной отмене циклоспорина 1096
Лечение ревматоидного артрита тимодепрессином 1097
Лечение ревматоидного артрита лефлуномидом 1097
Механизм действия лефлуномида 1097
Формы выпуска лефлуномида и основные сведения по его фармакокинетике 1098
Методика лечения ревматоидного артрита лефлуномидом 1099
Побочные эффекты лефлуномида 1101
Противопоказания к лечению лефлуномидом 1102
Место лефлуномида в современной базисной терапии ревматоидного артрита 1102
Лечение ревматоидного артрита тетрациклиновым антибиотиком миноциклином 1103
Лечение биологическими препаратами (биологическими модификаторами иммунного ответа) 1104
Лечение ревматоидного артрита антителами к фактору некроза опухоли-α 1105
Показания к назначению ингибиторов фактора некроза опухоли-α при ревматоидном артрите 1105
Лечение ревматоидного артрита инфликсимабом 1107
Лечение ревматоидного артрита адалимумабом 1112
Лечение ревматоидного артрита этанерцептом 1114
Лечение цертолизумабом пэгол 1114
Блокаторы активации Т-лимфоцитов 1115
Лечение ревматоидного артрита абатацептом 1115
Блокада CD20 рецепторов В-лимфоцитов 1117
Лечение ревматоидного артрита ритуксимабом 1118
Лечение больных ревматоидным артритом препаратами, нейтрализующими интерлейкин-1 1124
Лечение ревматоидного артрита антагонистами рецепторов к интерлейкину-6 1125
Лечение препаратами, нейтрализующими интерлейкин-15 1128
Лечение препаратами, нейтрализующими интерферон-гамма 1128
Лечение ревматоидного артрита циклофероном 1129
Комбинированная терапия базисными препаратами 1130
Итоговые рекомендации EULAR по ведению больных РА с использованием синтетических и биологических болезнь-модифицирующих препаратов 1136
Препараты системной энзимотерапии 1137
Методика применения препаратов системной энзимотерапии 1139
Оценка эффективности базисных препаратов при ревматоидном артрите 1139
Внутрисуставное введение лекарственных препаратов и локальная терапия 1140
Внутрисуставное введение глюкокортикостероидов 1140
Внутрисуставное введение цитостатиков 1142
Внутрисуставное введение орготеина 1143
Внутрисуставное введение ингибиторов протеолитических ферментов 1143
Внутрисуставное введение соматостатина 1143
Лекарственная синовэктомия 1144
Локальная накожная терапия ревматоидного артрита (без проникновения в сустав) 1144
Аппликации мазей и гелей 1144
Применение димексида 1144
Применение жидкости «Кармолис» для локальной терапии ревматоидного артрита 1146
Локальная криотерапия 1146
Локальная иглотерапия 1147
Лечение бишофитом 1147
Чрескожная электроанალгезия 1147

Методы экстракорпоральной терапии ... 1147
Гемосорбция ... 1147
Плазмаферез ... 1148
Каскадная плазмофильтрация ... 1148
Криоферез ... 1148
Внутрисосудистое лазерное облучение крови ... 1148
Дренаж грудного лимфатического протока ... 1148
Лимфоцитоферез ... 1148
Облучение лимфоидной ткани ... 1148
Лечение остеопороза и системных (внесуставных) проявлений ... 1149
Лечение остеопороза у больных ревматоидным артритом ... 1149
Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с ревматоидным артритом и другими воспалительными артритами (2009) ... 1152
Лечение системных (внесуставных) проявлений ревматоидного артрита ... 1152
Физиотерапевтическое лечение ... 1154
Лечебная физкультура, массаж, трудотерапия ... 1155
Санаторно-курортное лечение ... 1155
Хирургическое лечение ... 1156
Дифференцированная терапия больных ревматоидным артритом ... 1157
Лечение ревматоидного артрита в зависимости от степени активности воспалительного процесса ... 1157
Лечение рефрактерного варианта течения ревматоидного артрита ... 1158
Лечение раннего ревматоидного артрита ... 1159
Применение глюкокортикостероидов в лечении больных ранним ревматоидным артритом ... 1163
Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению раннего ревматоидного артрита (2007) ... 1164
Реабилитация больных ревматоидным артритом ... 1164
Диспансеризация больных ... 1165
Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности, показания и сроки направления на МРЭК ... 1165
Лечение синдрома Фелти ... 1166
Лечение ревматоидного артрита при сочетании с хламидийной инфекцией ... 1166
Клинические особенности ... 1166
Особенности лечения ревматоидного артрита, ассоциированного с хламидийной инфекцией ... 1168
Ведение больных с недифференцированным артритом ... 1169

Глава 68
Лечение реактивных артритов ... 1170
Этиология реактивных артритов ... 1171
Основные современные сведения о патогенезе реактивного артрита ... 1172
Классификация реактивного артрита ... 1172
Клиническая классификация реактивного артрита ... 1173
Основные клинические проявления реактивного артрита ... 1173
Болезнь и синдром Рейтера ... 1174
Внесуставные проявления реактивных артритов ... 1174
Поражение внутренних органов ... 1175
Клиническое течение реактивного артрита ... 1176
Данные лабораторных исследований при реактивном артрите ... 1176
Лабораторные методы диагностики урогенитальной инфекции при реактивном артрите ... 1176

https://t.me/medknigi

Бактериоскопия клинического материала от больного урогенитальным реактивным артритом 1176
Иммунофлюоресцентная микроскопия материала от больного урогенитальным реактивным артритом 1177
Выявление хламидийного антигена в исследуемом материале методом иммуноферментного анализа (ИФА) или иммуноэнзимного метода (ELISA) 1178
Определение хламидийных антител в сыворотке крови и в синовиальной жидкости. 1178
Диагностика хламидиоза методом полимеразной цепной реакции 1178
Культуральный метод обнаружения хламидиоза 1179
Лабораторные методы диагностики энтероколитической инфекции как причины реактивного артрита 1179
Лабораторная диагностика дизентерийной инфекции 1179
Лабораторная диагностика иерсиниозной инфекции 1179
Лабораторная диагностика кампилобактерной инфекции 1180
Инструментальные исследования 1180
Данные рентгенологического исследования суставов при реактивном артрите 1180
Ультразвуковое исследование суставов 1181
Данные сцинтиграфии костей и суставов 1181
Данные артроскопии 1181
Диагностические критерии реактивного артрита 1182
Лечебная программа 1183
Этиологическое (антибактериальное) лечение 1183
Лечение хламидийной инфекции 1183
Лечение постэнтероколитической формы реактивного артрита 1190
Местное лечение воспалительного очага в урогенитальной системе 1191
Дезинтоксикационная терапия 1192
Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами 1192
Местное лечение артрита, бурсита, энтезитов 1194
Лечение глюкокортикоидными препаратами 1195
Лечение базисными болезнь-модифицирующими противоревматическими средствами 1196
Методы экстракорпоральной терапии — плазмаферез и гемосорбция 1197
Физиотерапевтическое лечение 1198
Лечебная физкультура и массаж 1198
Лечение внесуставных проявлений реактивного артрита 1199
Лечение поражений глаз 1199
Лечение поражений кожи и слизистых оболочек 1199
Санаторно-курортное лечение 1199
Диспансеризация 1200

Глава 69
Лечение артритов, связанных с инфекцией 1201
Лечение вирусных артритов 1201
Лечение бактериального септического артрита 1201
Основные клинические проявления негонококкового септического артрита 1202
Дабораторные данные при негонококковом септическом артрите 1202
Данные инструментальных исследований при септическом артрите 1202
Лечение негонококкового септического артрита 1203
Гонококковый септический артрит 1203
Особенности лечения острого септического гонококкового артрита 1204

https://t.me/medknigi

Глава 70
Лечение артрита при лаймской болезни ... 1205
Лабораторные данные ... 1206
Диагноз ... 1207
Лечение лаймского артрита ... 1207

Глава 71
Лечение остеоартрита (остеоартроза) ... 1209
Лечебная программа и цели лечения ... 1216
Немедикаментозное лечение ... 1217
Обучение больных (образовательные программы) ... 1217
Нормализация массы тела ... 1218
Разгрузка суставов ... 1218
Режим физической активности и физические упражнения ... 1219
Особенности ЛФК при обострении остеоартрита ... 1220
Особенности ЛФК в подостром периоде ... 1220
Общие правила выполнения ЛФК в период ремиссии ... 1221
ЛФК при коксартрозе ... 1221
ЛФК при гонартрозе ... 1222
ЛФК при артрозе голеностопного сустава ... 1223
Массаж ... 1223
Физиотерапевтическое лечение ... 1223
Индуктотермия (коротковолновая диатермия) ... 1223
Микроволновая терапия ... 1223
Ультразвуковая терапия ... 1223
Синусоидальные модулированные токи и диадинамические токи Бернара ... 1224
Электрофорез ... 1224
Лазерная терапия ... 1224
Магнитотерапия ... 1224
Аппликации теплоносителей ... 1224
Ультрафонофорез половых гормонов ... 1224
Локальная баротерапия ... 1225
Лечение бишофитом ... 1225
Местные ванны для рук и ног ... 1225
Бальнеотерапия ... 1226
Дифференцированное применение физиотерапевтических методов лечения остеоартрита ... 1227
Выраженное обострение, синовиит ... 1227
Умеренное обострение ... 1227
Фаза ремиссии ... 1227
Выраженный болевой синдром ... 1228
Санаторно-курортное лечение ... 1229
Лечение лекарственными растениями ... 1229
Медикаментозная терапия ... 1232
Лечение препаратами, оказывающими симптомомодифицирующее действие ... 1232
Применение парацетамола ... 1232
Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами ... 1233
Показания для применения НПВП при остеоартрите ... 1233
Механизм действия ... 1234
Классификация и применение НПВС ... 1234
Применение центральных аналгетиков ... 1236
Применение танезумаба ... 1237
Применение мазей, гелей, кремов на основе НПВП ... 1237

https://t.me/medknigi

Местное (трансдермальное) применение других средств с целью уменьшения суставного болевого синдрома ... 1238
Внутрисуставное введение лекарственных средств ... 1239
Внутрисуставное и периартикулярное введение глюкокортикостероидных препаратов ... 1239
Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты ... 1240
Лечение остеоартрита остенилом ... 1242
Лечение остеоартрита препаратом GO-ON ... 1242
Внутрисуставное введение других лекарственных препаратов ... 1242
Внутрисуставное введение адгелона ... 1242
Внутрисуставное введение орготеина ... 1243
Лечение остеоартрита циклофероном ... 1243
Применение артрофоона ... 1243
Лечение препаратами, оказывающими структурно-модифицирующее действие ... 1243
Препараты, содержащие хондроитина сульфат ... 1244
Эффективность хондроитина сульфата при ОА с позиций доказательной медицины ... 1246
Лечение препаратами, содержащими глюкозамин ... 1248
Эффективность кристаллического глюкозамина сульфата при ОА с позиций доказательной медицины ... 1249
Лечение остеоартрита медленно действующими комбинированными препаратами ... 1251
Лечение афлутопом ... 1255
Лечение диацереином ... 1257
Лечение пиаскледином ... 1257
Лечение препаратом Бора-бора ... 1258
Лечение зинаксином ... 1259
Системная энзимотерапия остеоартрита ... 1260
Ортокин-терапия остеоартроза ... 1260
Хирургическое лечение остеоартрита ... 1261
Диспансеризация ... 1261
Основные положения международных рекомендаций по ведению больных остеоартритом различных локализаций ... 1262
Рекомендации по ведению больных с ОА коленных суставов (EULAR, 2003) ... 1262
Рекомендации по ведению больных с ОА кистей (EULAR, 2007) ... 1263
Рекомендации по ведению больных с ОА тазобедренных суставов (EULAR, 2005) ... 1264
Рекомендации по лечению остеоартрита тазобедренных и коленных суставов Международного исследовательского общества остеоартрита (OARSI, the Osteoarthritis Research Society International, 2008) ... 1266

Глава 72
Лечение подагры ... 1267
Диагностика подагры ... 1269
Лечебная программа при первичной подагре ... 1271
Купирование острого приступа подагры ... 1271
Механизм развития острого подагрического приступа ... 1271
Общие мероприятия при приступе подагры ... 1272
Медикаментозное купирование приступа подагры ... 1272
Применение колхицина ... 1272
Купирование острого подагрического приступа применением нестероидных противовоспалительных препаратов ... 1273
Купирование острого подагрического артрита глюкокортикоидами ... 1274
Применение кальцитонина для купирования острого подагрического артрита ... 1275
Местное применение лекарственных средств ... 1275
Длительное, перманентное лечение (базисная терапия) ... 1275
Режим ... 1276
Нормализация массы тела ... 1276

https://t.me/medknigi

Исключение алкоголя ... 1276
Лечебное питание ... 1276
Диета № 7р ... 1277
Лечение лекарственными средствами, уменьшающими гиперурикемию ... 1278
Показания к длительному медикаментозному лечению подагры (применению антиподагрических средств) ... 1278
Общие принципы лечения препаратами, угнетающими гиперурикемию ... 1279
Дифференцированное применение антиподагрических средств ... 1279
Урикодепрессивные средства ... 1280
Урикозурические средства ... 1283
Антиподагрические средства смешанного действия ... 1285
Рекомендации по выбору и рациональному применению антиподагрических средств ... 1286
Эфферентные методы лечения ... 1286
Физиотерапевтическое лечение ... 1286
Физиотерапевтическое лечение в остром периоде подагры ... 1287
Физиотерапевтическое лечение в межприступном периоде подагры ... 1288
Бальнеотерапия ... 1288
Фитотерапия ... 1289
Фитобальнеотерапия ... 1289
Местная фитотерапия ... 1290
Прием лекарственных растений внутрь ... 1290
Санаторно-курортное лечение ... 1291
Хирургическое лечение ... 1291
Лечение висцеральных поражений и сопутствующих заболеваний ... 1291
Подагрическая нефропатия ... 1291
Лечение острой мочекислой нефропатии ... 1292
Лечение хронического уратного тубулоинтерстициального нефрита ... 1293
Лечение уратного нефролитиаза ... 1294
Поражение печени при подагре ... 1294
Лечение сопутствующих заболеваний ... 1294
Рекомендации EULAR по ведению больных подагрой ... 1295
Оценка эффективности лечения подагры ... 1298
Прогноз при подагре ... 1298
Диспансеризация больных подагрой ... 1298
Профилактика ... 1299

Глава 73
Лечение микрокристаллических артритов ... 1300
Микрокристаллический артрит вследствие отложения пирофосфата кальция ... 1300
Основные принципы лечения микрокристаллического пирофосфатного артрита ... 1302
Рекомендации EULAR по лечению пирофосфатной артропатии (2010) ... 1303
Микрокристаллический артрит вследствие отложения гидроксиапатита кальция (гидроксиапатитная артропатия) ... 1304
Диагноз гидроксиапатитной артропатии ... 1305
Лечение гидроксиапатитной артропатии ... 1305
Лечение острой формы заболевания ... 1305
Лечение хронической формы гидроксиапатитной артропатии ... 1306
Хирургическое лечение ... 1306
Микрокристаллический артрит вследствие отложения оксалата кальция ... 1306

https://t.me/medknigi

Глава 74
Лечение остеопороза ... 1308
Основы диагностики остеопороза ... 1309
Инструментальная диагностика остеопороза ... 1311
Костная денситометрия ... 1311
Рентгенография костей ... 1314
Лабораторные методы ... 1315
Роль костной биопсии в диагностике остеопороза ... 1317
Особенности основных форм остеопороза ... 1317
Течение остеопороза ... 1317
Формулировка диагноза остеопороза ... 1318
Лечебная программа ... 1318
Этиологическое лечение ... 1318
Немедикаментозное лечение ... 1318
Режим физической активности. Физические упражнения ... 1318
Отказ от курения и прекращение злоупотребления алкоголем ... 1319
Лечебное питание. Диета с оптимальным содержанием кальция и витамина D ... 1320
Лечение препаратами кальция и витамина D ... 1323
Монопрепараты, содержащие соль или соли кальция ... 1325
Комбинированные препараты, содержащие соль кальция и витамин D_3 ... 1325
Комплексные препараты, содержащие соль кальция, витамин D и микроэлементы ... 1326
Препараты витамина D ... 1328
Препараты витамина D с высокой активностью ... 1329
Препараты витамина D с умеренной активностью ... 1330
Патогенетическое лечение остеопороза ... 1331
Лекарственные средства, ингибирующие резорбцию кости ... 1331
Эстрогены и эстроген-гестагенные препараты (заместительная гормональная терапия) ... 1331
Лечение селективными модуляторами эстрогенных рецепторов ... 1335
Лечение бисфосфонатами ... 1336
I поколение бисфосфонатов ... 1337
II поколение бисфосфонатов ... 1338
III поколение бисфосфонатов ... 1339
Лечение препаратами кальцитонина ... 1342
Лечение деносумабом ... 1344
Препараты, стимулирующие костеобразование ... 1345
Лечение остеопороза паратгормоном ... 1345
Другие препараты, стимулирующие костеобразование ... 1346
Препараты многопланового действия в лечении остеопороза ... 1347
Стронция ранелат ... 1347
Лечение остеопороза остеогеноном ... 1348
Лечение остеопороза иприфлавоном ... 1349
Тиазидные диуретики ... 1350
Лечебная физкультура и массаж в лечении остеопороза ... 1350
Физиотерапевтическое лечение ... 1351
Мониторирование и контроль эффективности лечения остеопороза ... 1352
Особенности лечения остеопороза у мужчин ... 1353
Основные принципы и методы лечения остеопороза у мужчин ... 1354
Лечение бисфосфонатами ... 1355
Лечение терипаратидом ... 1355
Лечение кальцитонином лосося ... 1355
Лечение остеопороза у мужчин активными метаболитами витамина D ... 1356
Лечение остеопороза у мужчин препаратами тестостерона ... 1356

https://t.me/medknigi

Глюкокортикостероидный остеопороз ... 1357
Основные принципы профилактики глюкокортикостероидного остеопороза ... 1360
Лечение больных глюкокортикоидным остеопорозом ... 1360
Лечение бисфосфонатами ... 1361
Лечение кальцитонином лосося ... 1361
Лечение активными метаболитами витамина D ... 1361
Лечение альфакальцидолом ... 1361
Лечение кальцитриолом ... 1362
Лечение паратиреоидным гормоном ... 1362
Заместительная гормональная терапия ... 1362
Перспективные направления в лечении остеопороза ... 1362
Профилактика остеопороза ... 1363

Глава 75
Лечение идиопатического анкилозирующего спондилита ... 1364
Этиология и патогенез ... 1365
Классификация идиопатического анкилозирующего спондилита ... 1365
Диагностические критерии анкилозирующего спондилита ... 1368
Модифицированные Нью-Йоркские диагностические критерии анкилозирующего спондилита ... 1368
Римские диагностические критерии анкилозирующего спондилита ... 1368
Критерии института ревматизма РАМН ... 1368
Ранние диагностические критерии анкилозирующего спондилита ... 1369
Алгоритм ранней диагностики анкилозирующего спондилита ... 1369
Лечебная программа и цели лечения ... 1370
Санация очагов инфекции ... 1370
Режим ... 1371
Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами ... 1371
Лечение антиспастическими миорелаксирующими препаратами ... 1373
Лечение глюкокортикостероидами ... 1374
Лечение базисными противовоспалительными (болезнь-модифицирующими) препаратами ... 1375
Лечение сульфасалазином ... 1375
Лечение метотрексатом ... 1376
Лечение анкилозирующего спондилита бисфосфонатами ... 1376
Лечение генно-инженерными биологическими препаратами ... 1376
Физиотерапевтическое лечение ... 1381
Лечебная физкультура и массаж ... 1381
Санаторно-курортное лечение ... 1382
Хирургическое лечение ... 1382
Диспансерное наблюдение ... 1382
Прогноз ... 1383
Рекомендации ASAS/EULAR по ведению больных анкилозирующим спондилитом ... 1383

Глава 76
Лечение псориатического артрита ... 1385
Клинические проявления основных форм псориатического артрита ... 1385
Инструментальные исследования ... 1387
Диагностические критерии псориатического артрита ... 1389
Степени активности псориатического артрита ... 1390
Цели лечения и лечебная программа ... 1391

https://t.me/medknigi

Режим ... 1391
Методы стандартной терапии ... 1392
Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами ... 1392
Лечение глюкокортикостероидными препаратами ... 1393
Системная глюкокортикоидная терапия ... 1393
Локальная терапия глюкокортикостероидными препаратами ... 1394
Внутрисуставное введение глюкокортикостероидов ... 1394
Периартикулярное введение глюкокортикостероидов ... 1395
Лечение базисными противовоспалительными средствами (болезнь-модифицирующими препаратами) ... 1395
Показания к применению базисных противовоспалительных препаратов ... 1395
Лечение псориатического артрита метотрексатом ... 1396
Лечение псориатического артрита сульфасалазином ... 1397
Методика лечения сульфасалазином ... 1397
Лечение псориатического артрита циклоспорином ... 1397
Лечение псориатического артрита лефлуномидом ... 1399
Методика лечения псориатического артрита лефлуномидом ... 1400
Лечение псориатического артрита другими базисными противовоспалительными препаратами ... 1400
Лечение генно-инженерными биологическими препаратами (антицитокиновая терапия) ... 1401
Лечение псориатического артрита инфликсимабом ... 1401
Методика лечения псориатического артрита инфликсимабом ... 1402
Лечение псориатического артрита адалимумабом ... 1403
Методика лечения адалимумабом ... 1403
Лечение псориатического артрита этанерцептом ... 1404
Методика применения этанерцепта при псориатическом артрите ... 1404
Экстракорпоральная терапия псориатического артрита ... 1404
Физиотерапевтическое лечение ... 1406
Лечебная физкультура и массаж ... 1406
Хирургическое лечение ... 1407
Лечение псориаза кожи ... 1407
Международные рекомендации по лечению псориатического артрита ... 1407
Рекомендации Британского общества ревматологов ... 1407
Рекомендации EULAR ... 1408
Рекомендации Американской коллегии ревматологов ... 1408
Рекомендации Международной группы по изучению псориаза и псориатического артрита ... 1411

Глава 77
Лечение синдрома Стилла у взрослых ... 1413
Основные клинические проявления ... 1413
Лабораторные данные ... 1415
Рентгенография суставов ... 1415
Диагностические критерии ... 1415
Течение заболевания, клинические варианты ... 1416
Лечебная программа ... 1417
Лечение нестероидными противовоспалительными средствами ... 1417
Лечение глюкокортикостероидами ... 1418
Лечение базисными (болезнь-модифицирующими) препаратами ... 1418
Лечение внутривенными инъекциями иммуноглобулина ... 1418
Лечение биологическими препаратами ... 1419
Прогноз ... 1419

https://t.me/medknigi

Глава 78
Лечение системных васкулитов ... 1420
Основные принципы диагностики и диагностические критерии отдельных видов системных васкулитов ... 1420
Системные васкулиты с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра ... 1421
Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна-Геноха) ... 1421
Гиперсенситивный васкулит ... 1423
Эссенциальный криоглобулинемический васкулит ... 1423
Микроскопический полиангиит ... 1425
Системные васкулиты с преимущественным поражением сосудов мелкого и среднего калибра ... 1426
Гранулематоз Вегенера ... 1426
Синдром Чарджа-Стросса ... 1428
Системные васкулиты с преимущественным поражением сосудов среднего калибра ... 1429
Узелковый полиартериит ... 1429
Болезнь Кавасаки ... 1431
Системные васкулиты с преимущественным поражением сосудов крупного калибра ... 1433
Гигантоклеточный (височный) артериит ... 1433
Неспецифический аортоартериит ... 1435
Системные васкулиты со смешанным поражением сосудов мелкого, среднего и крупного калибра ... 1436
Болезнь Бехчета ... 1436
Облитерирующий тромбангиит ... 1439
Общие принципы лечения больных системными васкулитами ... 1441
Эскалационная терапия системных васкулитов ... 1442
Поддержание ремиссии ... 1442
Характеристика основных групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения системных васкулитов ... 1442
Глюкокортикостероиды ... 1442
Монотерапия глюкокортикостероидами ... 1443
Пульс-терапия метилпреднизолоном ... 1443
Цитостатические препараты ... 1444
Лечение циклофосфамидом ... 1445
Методика проведения пульс-терапии циклофосфамидом ... 1445
Методика перорального ежедневного приема циклофосфамида ... 1446
Лечение метотрексатом ... 1446
Лечение лефлуномидом ... 1447
Лечение азатиоприном ... 1448
Микофенолата мофетил ... 1448
Циклоспорин А ... 1448
Внутривенный иммуноглобулин ... 1449
Биологические препараты ... 1449
Антиагреганты ... 1449
Гепарины ... 1452
Производные простагландина E_1 ... 1453
Плазмаферез в комплексной терапии системных васкулитов ... 1454
Лечение частных форм системных васкулитов ... 1454
Лечение геморрагического васкулита ... 1454
Режим больного ... 1454
Диета ... 1455
Антиагрегантная терапия ... 1455
Лечение гепарином ... 1455
Лечение глюкокортикостероидными препаратами ... 1456
Лечение цитостатиками ... 1456

https://t.me/medknigi

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами ... 1456
Сеансы плазмафереза ... 1457
Лечение ритуксимабом ... 1457
Лечение сульфасалазином и колхицином ... 1457
Лечение гломерулонефрита ... 1458
Лечение эссенциального криоглобулинемического васкулита ... 1459
Режим и питание больных ... 1459
Лечение эссенциального криоглобулинемического васкулита с минимальной (I) степенью активности ... 1459
Лечение эссенциального криоглобулинемического васкулита с умеренной (II) степенью активности ... 1460
Лечение эссенциального криоглобулинемического васкулита с высокой (III) степенью активности и тяжелым течением ... 1460
Эскалационная терапия ... 1460
Противовирусная терапия ... 1461
Лечение ритуксимабом ... 1461
Лечение микроскопического полиангиита ... 1462
Лечение гранулематоза Вегенера ... 1463
Лечение гранулематоза Вегенера с минимальной (I) степенью активности ... 1463
Лечение гранулематоза Вегенера с умеренной (II) степенью активности ... 1463
Лечение гранулематоза Вегенера с высокой (III) степенью активности ... 1464
Лечение гранулематоза Вегенера с высокой (III) степенью активности и быстропрогрессирующим течением ... 1464
Схема лечения генерализованной формы гранулематоза Вегенера по А. Фаучи ... 1464
Лечение гранулематоза Вегенера с выраженным поражением почек ... 1465
Поддерживающая терапия при гранулематозе с поражением почек ... 1465
Лечение рефрактерных форм гранулематоза Вегенера ... 1465
Лечение синдрома Чарджа-Стросса ... 1466
Лечение синдрома Чарджа-Стросса с минимальной (I) степенью активности ... 1466
Лечение синдрома Чарджа-Стросса с умеренной (II) степенью активностью ... 1466
Лечение синдрома Чарджа-Стросса с высокой (III) степенью активностью ... 1466
Лечение узелкового полиартериита ... 1467
Лечение узелкового полиартериита с минимальной (I) степенью активности ... 1467
Лечение узелкового полиартериита с умеренной (II) степенью активности ... 1467
Лечение узелкового полиартериита с тяжелым течением, высокой (III) степенью активности, креатинином сыворотки крови > 500 мкмоль/л ... 1467
Особенности лечения узелкового полиартериита при поражении ЖКТ ... 1468
Лечение артериальной гипертензии ... 1468
Лечение узелкового полиартериита, ассоциированного с инфицированием вирусом гепатита В ... 1468
Лечение болезни Кавасаки ... 1469
Лечение внутривенными инъекциями иммуноглобулина в сочетании с приемом аспирина внутрь ... 1469
Антиагрегантная терапия ... 1469
Глюкокортикостероиды ... 1470
Коронарная реваскуляризация ... 1470
Прогноз ... 1470
Диспансерное наблюдение детей, перенесших болезнь Кавасаки ... 1470
Лечение гигантоклеточного (височного) артериита ... 1470
Лечение гигантоклеточного артериита с умеренной или слабо выраженной активностью, без нарушения зрения и признаков поражения крупных сосудов ... 1470
Лечение гигантоклеточного артериита с высокой активностью, тяжелым течением, признаками поражения крупных артерий, с нарушением зрения ... 1470
Основные положения рекомендаций Британского общества ревматологов по ведению больных гигантоклеточным артериитом (2010) ... 1471
Обострение заболевания ... 1471

https://t.me/medknigi

Лечение неспецифического аортоартериита Такаясу ... 1472
Лечение неспецифического аортоартериита Такаясу с минимальной (I) степенью активности ... 1472
Лечение неспецифического аортоартериита со средней (умеренной, II) степенью активности ... 1472
Лечение неспецифического аортоартериита Такаясу с высокой (III) степенью активности ... 1472
Хирургическое лечение ... 1473
Симптоматическая терапия ... 1473
Лечение облитерирующего тромбангиита ... 1473
Категорический отказ от курения ... 1473
Лечение облитерирующего тромбангиита с минимальной (I) степенью активности ... 1473
Лечение облитерирующего тромбангиита с умеренной (II) степенью активности ... 1474
Лечение тромбангиита с выраженной (III) степенью активности и прогрессирующим течением ... 1474
Хирургическое лечение ... 1474
Лечение болезни Бехчета ... 1474
Лечение глюкокортикостероидами ... 1475
Лечение цитостатиками ... 1475
Лечение колхицином ... 1475
Лечение интерфероном-α ... 1476
Лечение инфликсимабом ... 1476
Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами ... 1476
Основные положения рекомендаций EULAR по лечению болезни Бехчета (2008) ... 1476
Основные положения рекомендаций EULAR по ведению больных системным васкулитом с поражением сосудов крупного калибра (2009) ... 1477
Основные положения рекомендаций EULAR по ведению больных с васкулитом с поражением мелких и средних сосудов (2009) ... 1479
Основные клинические проявления ревматической полимиалгии ... 1483

Глава 79
Лечение ревматической полимиалгии ... 1483
Группа общеклинических признаков при ревматической полимиалгии ... 1484
Данные лабораторных исследований ... 1484
Диагностические критерии ревматической полимиалгии ... 1484
Определение активности заболевания ... 1485
Лечение глюкокортикостероидами ... 1485
Лечение глюкокортикостероидами на 1-м этапе ... 1485
Лечение глюкокортикостероидами на 2-м этапе ... 1486

Глава 80
Лечение синдрома фибромиалгии ... 1487
Диагностика ... 1487
Лечебная программа ... 1489
Устранение провоцирующих факторов ... 1489
Рациональный режим, психотерапия, аутотренинг ... 1489
Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами ... 1489
Применение анальгетиков ... 1490
Применение миорелаксантов ... 1491
Лечение противосудорожными препаратами ... 1491
Лечение антидепрессантами ... 1492
Физиотерапевтическое лечение ... 1493
Лечебная физкультура, массаж ... 1493

https://t.me/medknigi

Перспективные фармакотерапевтические методы лечения фибромиалгии 1493
Рекомендации Европейской антиревматической лиги по лечению синдрома фибромиалгии (2007) 1494

Глава 81
Лечение рецидивирующего полихондрита 1495
Основные клинические проявления 1495
Лабораторные данные 1496
Инструментальные исследования 1497
Диагностические критерии рецидивирующего полихондрита 1497
Лечебная программа 1497
Лечение глюкокортикоидными препаратами 1498
Лечение негормональными иммунодепрессантами (цитостатическими средствами) 1498
Лечение дапсоном 1499
Лечение биологическими агентами 1499
Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами 1500
Хирургические вмешательства 1500
Прогноз 1500

Глава 82
Лечение системной красной волчанки 1501
Диагностические критерии СКВ 1501
Варианты течения системной красной волчанки 1503
Лечебная программа 1504
Общие мероприятия и режим 1506
Лечебное питание 1506
Лечение гормональными иммунодепрессантами (глюкокортикостероидными препаратами) 1507
Механизм действия глюкокортикостероидов при СКВ 1507
Препараты и методика лечения 1508
Пульс-терапия метилпреднизолоном 1510
Лечение негормональными иммунодепрессантами (цитостатическими препаратами) 1510
Лечение циклофосфамидом 1511
Лечение азатиоприном 1512
Лечение микофенолата мофетилом 1512
Лечение метотрексатом 1513
Лечение циклоспорином 1513
Лечение иммуноглобулинами, вводимыми внутривенно 1513
Лечение ритуксимабом 1514
Лечение аминохинолиновыми соединениями 1515
Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами 1516
Интенсивная терапия, экстракорпоральные методы лечения, синхронная терапия 1517
Методики интенсивной терапии 1517
Классическая пульс-терапия метилпреднизолоном 1517
Программная пульс-терапия метилпреднизолоном 1517
Комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом 1518
Программная комбинированная внутривенная терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом 1518
Программная пульс-терапия циклофосфамидом 1518
Экстракорпоральные методы лечения 1518
Плазмаферез 1518

https://t.me/medknigi

Плазмаферез при быстропрогрессирующем гломерулонефрите ... 1518
Плазмаферез при геморрагическом альвеолите ... 1519
Плазмаферез при поражении центральной нервной системы ... 1519
Плазмаферез при тромботической тромбоцитопенической пурпуре ... 1519
Плазмаферез при катастрофическом антифосфолипидном синдроме ... 1520
Гемосорбция в лечении больных системной красной волчанкой ... 1520
Синхронная программная интенсивная терапия ... 1520
Дифференцированная терапия системной красной волчанки ... 1521
Лечение волчаночного гломерулонефрита ... 1521
Лечение быстропрогрессирующего гломерулонефрита ... 1525
Лечение медленнопрогрессирующего гломерулонефрита ... 1526
Лечение поражений кожи ... 1527
Лечение артралгий и артритов ... 1527
Лечение полисерозита (плеврита, перикардита) ... 1527
Лечение пневмонита ... 1527
Лечение аутоиммунной гемолитической анемии ... 1528
Лечение тромбоцитопении ... 1528
Лечение лейкопении ... 1528
Лечение нейропсихических нарушений ... 1528
Беременность и системная красная волчанка ... 1529
Прогноз ... 1529
Диспансеризация ... 1529
Ключевые положения Рекомендаций EULAR (Европейской Антиревматической лиги) по лечению СКВ (2007) ... 1530

Глава 83
Лечение дерматомиозита / полимиозита ... 1532
Диагностические критерии ... 1532
Диагностическое значение определения в сыворотке крови различных типов антител при дерматомиозите ... 1533
Морфологическое исследование кожно-мышечного лоскута ... 1535
Клинико-диагностические особенности некоторых других воспалительных миопатий ... 1535
Миозит с внутриклеточными включениями ... 1535
Миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани ... 1535
Полимиозит, сочетающийся со злокачественным новообразованием ... 1536
Антисинтетазный синдром ... 1536
Классификация ... 1537
Оценка активности дермато/полимиозита ... 1537
Лечебная программа и цели лечения ... 1538
Лечебный режим и питание больного ... 1538
Лечение глюкокортикостероидами ... 1538
Лечение негормональными иммунодепрессантами и аминохинолиновыми соединениями ... 1540
Лечение внутривенным иммуноглобулином ... 1542
Лечение ритуксимабом ... 1542
Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами ... 1542
Применение плазмафереза ... 1543
Лечение кальциноза и улучшение метаболизма мускулатуры ... 1543
Лечебная физкультура и массаж ... 1544
Диспансерное наблюдение ... 1544
Дерматомиозит и беременность ... 1544

https://t.me/medknigi

Глава 84

Лечение системной склеродермии ... 1545
Диагностические критерии ... 1545
Диагностические критерии системной склеродермии ... 1545
Классификация системной склеродермии ... 1547
Стадии системной склеродермии (Н. Г. Гусева, 2004) ... 1548
Лечебная программа ... 1549
Режим больного ... 1550
Антифиброзная терапия ... 1550
Лечение D-пеницилламином ... 1550
Лечение мадекассолом ... 1551
Лечение дауцифоном ... 1552
Лечение ферментативными препаратами ... 1552
Аппликации диметилсульфоксида ... 1552
Лечение колхицином ... 1552
Лечение унитиолом ... 1553
Лечение гормональными и негормональными иммунодепрессантами ... 1553
Лечение глюкокортикостероидами ... 1553
Лечение цитостатиками ... 1554
Лечение циклофосфамидом ... 1554
Лечение метотрексатом ... 1555
Лечение азатиоприном ... 1555
Лечение циклоспорином ... 1555
Лечение аминохинолиновыми препаратами ... 1555
Лечение внутривенным иммуноглобулином ... 1556
Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами ... 1556
Сосудистая терапия: применение вазодилатирующих, гипотензивных препаратов и антиагрегантов ... 1556
Применение вазодилатирующих препаратов ... 1556
Лечение антагонистами кальциевых каналов ... 1556
Лечение ингибиторами АПФ ... 1557
Лечение простагландином E_1 ... 1559
Лечение простациклином ... 1559
Лечение кетансерином ... 1560
Лечение антагонистами эндотелиновых рецепторов ... 1560
Лечение ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5 ... 1560
Лечение антиагрегантами ... 1561
Лечение ацетилсалициловой кислотой ... 1561
Лечение дипиридамолом ... 1561
Лечение пентоксифиллином ... 1561
Лечение реополиглюкином ... 1562
Лечение ангиопротекторами ... 1562
Лечение никотиновой кислотой ... 1562
Лечение актовегином ... 1563
Антиоксидантная терапия ... 1563
Экстракорпоральные методы лечения ... 1563
Дифференцированная терапия висцеральных поражений ... 1564
Лечение поражения почек ... 1564
Лечение острой склеродермической нефропатии ... 1564
Лечение хронической склеродермической нефропатии ... 1566
Лечение интерстициального поражения легких ... 1566
Лечение легочной артериальной гипертен ... 1567
Лечение поражений пищевода, желудка и ... 1567

https://t.me/medknigi

Лечение поражений сердца ... 1568
Лечение CREST-синдрома ... 1568
Локальная терапия ... 1569
Местное физиотерапевтическое лечение ... 1569
ЛФК, массаж ... 1569
Санаторно-курортное лечение ... 1569
Трудоустройство больных ... 1570
Диспансеризация ... 1570
Беременность при системной склеродермии ... 1570
Прогноз при системной склеродермии ... 1570
Рекомендации EULAR по лечению системной склеродермии (2009) ... 1571

Глава 85
Лечение синдрома Шегрена ... 1573
Цели лечения и лечебная программа ... 1577
Режим и лечебное питание ... 1578
Патогенетическое лечение глюкокортикостероидами, цитостатиками, биологическими агентами ... 1579
Применение нестероидных противовоспалительных препаратов ... 1580
Лечение системных проявлений ... 1581
Экстракорпоральные методы лечения ... 1582
Лечение ксеростомии и сухого кератоконъюнктивита ... 1582
Прогноз ... 1584

Глава 86
Лечение смешанного заболевания соединительной ткани ... 1585
Основные клинические проявления смешанного заболевания соединительной ткани ... 1585
Лабораторных данные ... 1586
Дифференциальный диагноз ... 1586
Основные принципы лечения ... 1587
Прогноз ... 1589

Глава 87
Лечение перекрестных форм системных заболеваний соединительной ткани ... 1590
Системная склеродермия – дермато/полимиозит ... 1590
Системная склеродермия – ревматоидный артрит ... 1591
Системная красная волчанка – ревматоидный артрит ... 1591

Глава 88
Лечение антифосфолипидного синдрома ... 1593
Основные направления лечения антифосфолипидного синдрома ... 1596
Профилактика венозных и артериальных тромбозов ... 1596
Применение антиагрегантов ... 1597
Применение варфарина ... 1599
Лечение острых и рецидивирующих тромбозов ... 1602
Лечение катастрофического антифосфолипидного синдрома ... 1604
Мероприятия первого ряда для лечения катастрофического антифосфолипидного синдрома ... 1606

https://t.me/medknigi

Мероприятия второго ряда для лечения катастрофического антифосфолипидного синдрома 1607
Мероприятия третьего ряда для лечения катастрофического антифосфолипидного синдрома 1607
Экспериментальные методы и новые антикоагулянты в лечении катастрофического антифосфолипидного синдрома 1609
Коррекция системного воспалительного ответа и мультиорганной недостаточности 1610
Ведение беременных женщин с антифосфолипидным синдромом 1610
Тактика ведения беременных женщин с антифосфолипидным синдромом в разных клинических группах 1611
Рекомендации по динамическому наблюдению во время беременности 1612
Лечение тромбоцитопении при антифосфолипидном синдроме 1612
Периоперационное ведение больных с антифосфолипидным синдромом 1612
Прогноз при антифосфолипидном синдроме 1613

А.Н.Окороков. ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ
Руководство в 10 томах

4596 страниц надежной, современной, исчерпывающей информации для терапевтов и врачей других специальностей.


Том 1
Болезни органов пищеварения


Том 2
Ревматические болезни и системные заболевания соединительной ткани
Эндокринные заболевания

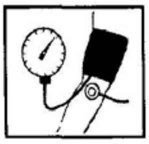

Том 3
Болезни органов дыхания


Том 4
Болезни системы крови


Том 5
Болезни системы крови
Болезни почек

Т. 6–10. Болезни сердца и сосудов


Том 6
Атеросклероз
Ишемическая болезнь сердца


Том 7
Артериальная гипертензия
Артериальная гипотензия
Синкопальные состояния
Нейро-циркуляторная дистония


Том 8
Болезни миокарда
Сердечная недостаточность


Том 9
Болезни перикарда
Болезни эндокарда
Приобретенные пороки сердца


Том 10
Врожденные пороки сердца у взрослых
Нарушения сердечного ритма и проводимости
Опухоли сердца
Метаболический синдром

https://t.me/medknigi

Список сокращений

ACR — Американская коллегия ревматологов
ASAS — Международная группа по изучению спондилоартритов
EULAR — Европейская противоревматическая лига
OPG — остеопротегерин
SYSADOA — симптоматические лекарственные средства медленного действия
VEGF — эндотелиальный фактор роста сосудов
АЛТ — аланиновая трансаминаза
АМА — антимитохондриальные антитела
АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АС — анкилозирующий спондилит
АСТ — аспарагиновая трансаминаза
АЦБ — антитела к циклическому цитруллинированному белку
БМАРС — болезнь-модифицирующее антиревматическое средство
БПВП — базовые противовоспалительные препараты
ВАШ — визуально-аналоговая шкала
ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения
ГК — глюкокортикоиды
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДРВХ — доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз
ЕД — единица действия
ЖКБ — желчнокаменная болезнь
ИЛ — интерлейкин
ИФ — интерферон
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛФК — лечебная физкультура
МДТ — метацетиновый дыхательный тест
МЕ — международная единица
МКБ — международная классификация болезней
МНО — международное нормализованное отношение
МРХРГ — магнитнорезонансная холангиопанкреатография
НАСГ — неалкогольный стеатогепатит
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НТЖ — насыщение трансферрина железом
НЭЖК — неэстерифицированные жирные кислоты
ОДТ — октаноатовый дыхательный тест
ОП — остеопороз
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЯН — полиморфноядерные нейтрофилы
РА — ревматоидный артрит
РАМН — Российская Академия медицинских наук
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
РНК — рибонуклеиновая кислота
СЖК — свободные жирные кислоты
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПА — спондилоартрит
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФГДС — фиброгастродуоденоскопия
ФН — функциональная недостаточность
ФНО — фактор некроза опухоли
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы
ЦОГ — циклооксигеназа
ЩФ — щелочная фосфатаза

https://t.me/medknigi

66 Лечение острой ревматической лихорадки

Острая ревматическая лихорадка — токсико-иммунологическое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы (ревмокардит), развивающееся у предрасположенных лиц, главным образом в возрасте 7–15 лет как постинфекционное осложнение А-стрептококкового тонзиллита (ангины) или фарингита в связи с аутоиммунным ответом организма на антигены стрептококка и перекрестной реактивностью со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека.

Считаем целесообразным привести классификацию острой ревматической лихорадки и хронической ревматической болезни сердца согласно МКБ-10 (**табл. 66.1**).

Хроническая ревматическая болезнь сердца — заболевание, характеризующееся поражением сердечных клапанов в виде поствоспалительного краевого фиброза (склероза) клапанных створок или порока сердца (недостаточность и/или стеноз), которые сформировались после перенесенной острой ревматической лихорадки.

В клинической практике целесообразно пользоваться классификацией ревматической лихорадки, принятой на республиканской научно-практической конференции по ревматологии, состоявшейся в Минске 19 сентября 2003 г. (**табл. 66.2**, с. 1014). В целом классификация аналогична классификации ревматической лихорадки, предложенной Ассоциацией ревматологов России в 2003 г., но в классификации, утвержденной в Минске, выделены 3 степени активности.

Кроме того, приступая к лечению острой ревматической лихорадки, следует быть уверенным в диагнозе этого заболевания. Для диагностики острой ревматической лихорадки следует пользоваться диагностическими критериями Киселя-Джонса, пересмотренными Американской кардиологической ассоциацией в 1992 г. и модифицированными Ассоциацией ревматологов России в 2003 г. (**табл. 66.3**, с. 1015).

Таблица 66.1. Классификация острой ревматической лихорадки и хронической ревматической болезни сердца согласно МКБ-10

Класс и рубрика МКБ-10	Формы заболевания
Острая ревматическая лихорадка (I 00–I 02)	
I 00	Ревматическая лихорадка без упоминания о вовлечении сердца (артрит ревматический острый или подострый)
I 01	Ревматическая лихорадка с вовлечением сердца
I 01 0	Острый ревматический перикардит
I 01 1	Острый ревматический эндокардит
I 01 2	Острый ревматический миокардит
I 01.8	Другие острые ревматические болезни сердца
I 01 9	Острая ревматическая болезнь сердца неуточненная
I 02	Ревматическая хорея
I 02.0	Ревматическая хорея с вовлечением сердца
I 02 9	Ревматическая хорея без вовлечения сердца
Хронические ревматические болезни сердца (I 05–I 09)	
I 05	Ревматические болезни митрального клапана
I 06	Ревматические болезни аортального клапана
I 07	Ревматические болезни трехстворчатого клапана
I 08	Поражение нескольких клапанов
I 09	Другие ревматические болезни сердца

https://t.me/medlib

Таблица 66.2. Классификация острой ревматической лихорадки (Минск, 2003)

Клинический вариант	Клинические проявления		Степень активности	Исход	ФК ХСН по NYHA
	Основные	Дополнительные			
Острая ревматическая лихорадка Повторная острая ревматическая лихорадка	Кардит Артрит Хорея Кольцевидная эритема Ревматические узелки	Артралгия Серозиты Абдоминальный синдром	1-я – минимальная 2-я – умеренная 3-я – высокая	Выздоровление Хроническая ревматическая болезнь сердца: - без порока сердца[1]; - с пороком сердца[2]	0 I II III IV

Примечания: 1 – Возможно наличие поствоспалительного краевого фиброза створок клапанов без регургитации или с минимальной регургитацией, которая уточняется с помощью ЭхоКГ.

2 – При наличии впервые выявленного порока сердца необходимо, по возможности, исключить другие причины его формирования: инфекционный эндокардит, первичный антифосфолипидный синдром, кальциноз клапанов дегенеративного генеза и др.).

Лечебная программа

Главными целями лечения острой ревматической лихорадки являются: эрадикация β-гемолитической стрептококковой инфекции группы А; подавление активности воспалительного процесса и предупреждение у больных с перенесенным ревмокардитом формирования ревматического порока сердца; купирование застойной сердечной недостаточности у больных с ревматическим пороком сердца. В соответствии с основными целями *лечебная программа* при острой ревматической лихорадке включает:

1. Режим больного.
2. Лечебное питание.
3. Этиологическое лечение (эрадикация β-гемолитической стрептококковой инфекции группы А).
4. Купирование активного воспалительного процесса.
5. Метаболическая терапия.
6. Симптоматическое лечение.
7. Санаторно-курортное лечение.
8. Диспансеризация.
9. Профилактика.

Лечение острой ревматической лихорадки проводится в 3 этапа:

- 1 этап — стационарное лечение больного в активной фазе болезни;
- 2 этап — послебольничное лечение в местном специализированном санатории или в поликлинике (задача 2 этапа — завершение лечения, начатого в стационаре);
- 3 этап — лечение в поликлинике по месту жительства у терапевта или ревматолога и многолетнее диспансерное наблюдение ревматологом (при его отсутствии — терапевтом).

Согласно клиническим рекомендациям ассоциации ревматологов России «Ревматология» (2010) все больные острой ревматической лихорадкой госпитализируются с целью уточнения диагноза и назначения соответствующего лечения, которое будет продолжаться в поликлинике. Начальное обследование больного включает общий анализ крови и мочи, электрокардиографию, эхокардиографию, рентгенографию сердца и легких, определение реактантов острой фазы (С-реактивного белка в количественном выражении и СОЭ), определение в крови титров антител к стрептококковым антигенам исследования культуры из зева на β-гемолитический стрептококк группы А. Для исключения инфекционного эндокардита следует произвести бактериологическое исследование крови.

Режим больного

Режим больного определяется в первую очередь степенью тяжести кардита, а также зависит от выраженности симптоматики хореи и полиартрита, активности воспалительного процесса. При тяжелой степени ревмокардита постельный режим соблюдается около 2—3 недель (при выраженной сердечной недостаточности и нарушениях сердечного ритма — строгий постельный режим), при кардите средней степени тяжести — около 10 дней, при легком кардите — около 5—7 дней (это может быть полупостельный режим).

Н. А. Шостак (2009) рекомендует более продолжительное ограничение физической активности. При ревмокардите легкой степени автор предлагает соблюдать постельный режим до 4 недель, в дальнейшем режим расширяется.

https://t.me/medknigi

палатный (домашний) — до 4 недель, амбулаторный — до 6 недель. При ревмокардите средней степени тяжести на первые две недели рекомендуется строгий постельный режим (до исчезновения кардиомегалии), затем постельный режим до 4 недель, в последующем палатный и амбулаторный — на 6–8 недель (до полного исчезновения признаков ревмокардита). При тяжелом ревмокардите Н. А. Шостак (2009) рекомендует соблюдать строгий постельный режим 2–3 недели (до исчезновения сердечной недостаточности), постельный режим — 4–6 недель, палатный (домашний) — 4–6 недель и амбулаторный — 8–10 недель.

По-прежнему остаются актуальными рекомендации Комитета экспертов ВОЗ, изложенные в докладе «Ревматизм и ревматическая болезнь сердца» еще в 1989 г.: «Больному следует соблюдать постельный и сидячий режим, но при отсутствии кардита и стихании артрита ограничения режима могут быть уменьшены; постельный и сидячий режим можно отменить лишь тогда, когда реактанты острой фазы остаются в норме или приближаются к ней.

Критериями расширения двигательного режима являются темпы наступления клинического улучшения, нормализация СОЭ и других лабораторных показателей.

Согласно докладу Комитета экспертов ВОЗ, «если уровень С-реактивного белка сохраняется в норме в течение 2 недель, больному можно разрешить двигаться при условии, что СОЭ стабилизировалось на уровне ниже 25 мм/ч».

Больному с ревматическим полиартритом, хореей при отсутствии ревмокардита строгий постельный режим не назначается, больные соблюдают обычный постельный и палатный режим.

Ко времени выписки больного следует перевести на свободный режим, близкий к санаторному.

Лечебное питание

Лечебное питание пациента с острой ревматической лихорадкой соответствует лечебному столу № 10 (согласно современной номенклатуре диет — основной вариант диеты). Суточная энергетическая ценность рациона составляет около 2600

Таблица 66.3. Критерии Киселя-Джонса, применяемые для диагностики ревматической лихорадки (в модификации Ассоциации ревматологов России, 2003)

Большие критерии	Малые критерии	Данные, подтверждающие А-стрептококковую инфекцию
• Кардит • Полиартрит • Хорея • Кольцевидная эритема • Подкожные ревматические узелки	• Клинические: - артралгия - лихорадка • Лабораторные: - повышенные острофазовые реактанты (СОЭ, С-реактивный белок) • Инструментальные: - удлинение интервала PR на ЭКГ - признаки митральной и/или аортальной регургитации при допплер-ЭхоКГ	• Позитивная А-стрептококковая культура, выделенная из зева, или положительный тест быстрого определение группового А-стрептококкового антигена • Повышенные или повышающиеся титры противострептококковых антител

Наличие двух больших критериев или одного большого и двух малых критериев в сочетании с данными, подтверждающими предшествующую инфекцию стрептококками группы А, свидетельствуют о высокой вероятности острой ревматической лихорадки.

Примечания к графе «Данные, подтверждающие предшествующую инфекцию β-гемолитическим стрептококком группы А (β-ГСА):

- позитивная β-ГСА-культура из зева больного может быть не только признаком активной инфекции, но и отражать бессимптомное носительство;

- отрицательные данные теста быстрого определения стрептококкового антигена в мазках из зева не исключают окончательно активную β-ГСА-инфекцию;

- характерны высокие титры при одновременном определении 2 и более типов антител (АСЛ-О, АСК, антиДНК-азы и др.). Однако следует отметить, что повышение уровня этих антител может наблюдаться после носоглоточной инфекции, вызванной β-гемолитическим стрептококком группы С и G, которые не являются этиологическим фактором острой ревматической лихорадки.

https://t.me/medknigi

ккал, а количество белка в диете должно быть не менее 1 г/кг массы тела (творог, нежирное мясо, рыба). В. И. Мазуров, В. В. Яковлев, В. А. Яковлев (2005) указывают на необходимость включения в рацион 4–5 яиц в неделю, так как содержащиеся в желтке фосфолипиды способствуют поддержанию иммунитета к стрептококковой инфекции и ингибированию действия стрептолизина. Однако следует учитывать возможность аллергических реакций на яйца. Обязательной составной частью лечебного питания при острой ревматической лихорадке являются свежие овощи и фрукты, богатые витаминами С, Р (уменьшают сосудистую проницаемость), витаминами B_1 и B_6 (улучшают функциональное состояние миокарда, препятствуют развитию миокардиодистрофии). Целесообразно дополнительно назначать аскорбиновую кислоту по 0,1 г 3 раза в день.

Очень важно предусмотреть нормальное содержание в диете кальция и калия. Кальцием богаты, прежде всего, молоко, творог, кисломолочные продукты, сыр, капуста, салат. Калий содержится в абрикосах, бананах, инжире, изюме, печеном картофеле, апельсинах, апельсиновом соке, мандаринах.

Необходимо ограничить в рационе количество поваренной соли до 3–6 г в сутки, а при лечении глюкокортикостероидами и появлении недостаточности кровообращения количество соли, употребляемой в течение суток, уменьшают до 1–2 г. При тяжелом течении кардита с резко выраженной сердечной недостаточностью и отеками, поваренная соль вообще исключается из рациона до улучшения состояния пациента. Количество жидкости при развитии сердечной недостаточности уменьшается до 1 л в сутки.

Этиологическое лечение

Этиотропная терапия ревматизма осуществляется пенициллином, так как он оказывает бактерицидное действие на бета-гемолитические стрептококки группы А, являющиеся этиологическим фактором ревматизма и сохранившие чувствительность к пенициллину.

Согласно Национальному руководству «Ревматология» (2008), *бензилпенициллин* применяют в течение 10 дней в следующих дозах:

- детям 100–150 тыс. ЕД внутримышечно 4 раза в сутки;
- взрослым 500 000–1 000 000 ЕД внутримышечно 4 раза в сутки.

В дальнейшем переходят на применение *бензатина бензилпенициллина* в режиме вторичной профилактики ревматической болезни сердца (см. далее раздел «Вторичная профилактика»).

Н. А. Шостак (2009) рекомендует ввести внутримышечно однократно 1,2–2,4 млн ЕД бензатина бензилпенициллина взрослым и 400–600 тыс. ЕД детям с переходом на режим вторичной профилактики.

В. И. Мазуров и И. А. Онущенко (2005) указывают, что при отсутствии факторов риска (отягощенная наследственность, неблагоприятные социально-бытовые условия) можно вместо инъекций бензилпенициллина применять в течение 10 дней препараты пенициллинового ряда внутрь:

- *феноксиметилпенициллин* по 0,5–1,0 г 4 раза в день;
- *ампициллин* по 0,5 г 4 раза в день;
- *амоксициллин* по 0,5 г 3 раза в день или по 1,0 г 2 раза в день.

Все препараты пенициллинового ряда обладают бактерицидным эффектом.

По мнению авторов, лучшим из вышеназванных препаратов пенициллиновой группы для приема внутрь является амоксициллин, так как он обладает большей биодоступностью и меньшей степенью связывания с сывороточными белками. Наряду с этим он обладает высокой антибактериальной активностью в отношении β-гемолитического стрептококка группы А.

Механизм антибактериального действия всех пенициллинов и других β-лактамных антибиотиков заключается в том, что они ингибируют пенициллинсвязывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана — основного компонента клеточной стенки бактерий. В итоге блокируется синтез пептидогликана и бактерии погибают.

При непереносимости пенициллина и вышеназванных препаратов пенициллиновой группы можно рекомендовать применение макролидов или линкозаминов.

Макролиды, как правило, оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях могут проявить бактерицидный эффект в отношении β-гемолитического стрептококка группы А, пневмококков, возбудителей коклюша и дифтерии.

Антибактериальный эффект макролидов связан с нарушением синтеза белка на рибосомах бактериальной клетки. Группа макролидов многочисленна, но чаще всего применяются следующие препараты:

- *эритромицин* по 0,5 г 3 раза в сутки внутрь за 1 час до еды в течение 10 дней (взрослые пациенты), по 40 мг/кг в сутки в 3 приема (дети);

https://t.me/medknigi

- *азитромицин* (сумамед) — внутрь за 1 час до еды в течение 5–7 дней по 0,5 г однократно в 1-е сутки, затем по 0,25 г в последующие дни (взрослые); детям — 12 мг/кг/сутки в 1 прием;
- *рокситромицин* — внутрь за 1 час до еды в течение 10 дней 0,15 г 2 раза в день (взрослые), детям — 5 мг/кг/сут в 2 приема;
- *спирамицин* (ровамицин) — внутрь в течение 10 дней, взрослым — 3 млн. МЕ 2 раза в сутки, детям — 1,5 млн. МЕ 2 раза в сутки;
- *мидекамицин* (макропен) — внутрь за 1 час до еды в течение 10 дней по 0,4 г 3 раза в сутки (взрослые), детям — 50 мг/кг в сутки в 2 приема.

Линкозамиды оказывают бактериостатическое действие, ингибируя синтез белка рибосомами бактериальных клеток. В высоких концентрациях линкозамиды могут проявлять бактерицидное действие в отношении высокочувствительных микроорганизмов. β-гемолитические стрептококки А сохранили чувствительность к линкозамидам:

- *линкомицин* — внутрь за 1–2 часа до еды в течение 10 дней по 0,5 г 3 раза в день (взрослые), детям — 30 мг/кг в сутки в 3 приема;
- *клиндамицин* — внутрь (запивая стаканом воды) в течение 10 дней по 0,15 г 4 раза в день (взрослые), дети — 20 мг/кг в сутки в 3 приема.

Линкозамиды особенно показаны при непереносимости препаратов пенициллина и макролидов.

В качестве этиологического средства для лечения острой ревматической лихорадки возможно применение *цефалоспоринов* I и II поколения, так как они высокоактивны против β-гемолитического стрептококка группы А.

I поколение:

- *цефалексин* в капсулах или таблетках по 0,5 г 4 раза в день (взрослые) или 45 мг/кг/сутки в 3 приема (дети);
- *цефадроксил* в капсулах или таблетках по 0,5 г 4 раза в сутки (взрослые) или 30 мг/кг/сутки в 2 приема (дети);
- *цефрадин* — в капсулах по 0,5 г 4 раза в день (взрослые) или по 25–50 мг/кг/сут в 2–4 приема (дети).

II поколение:

- *цефаклор* — в таблетках и капсулах по 0,25 г 3 раза в день (взрослые), детям — по 20 мг/кг/сут в 3 приема;
- *цефуроксим* (зиннат) в таблетках по 0,025 г 2 раза в день (взрослым и детям).

Купирование активного воспалительного процесса (патогенетическая терапия)

Применение препаратов, подавляющих активный воспалительный процесс при острой ревматической лихорадке, рассматривается как патогенетическая терапия. В качестве патогенетических средств рекомендуется применение нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов и аминохинолиновых препаратов (сейчас они применяются редко).

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

Основной механизм действия нестероидных противовоспалительных препаратов заключается в ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), регулирующего синтез из арахидоновой кислоты простагландинов (в том числе провоспалительных), простациклина и тромбоксана. В настоящее время установлено существование 3 изоформ циклооксигеназы — ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3. ЦОГ-1 является конституциональным изоферментом, постоянно синтезируемым в организме. Под влиянием ЦОГ-1 синтезируются простагландины, необходимые для осуществления нормальных физиологических функций желудка, почек, эндотелия, тромбоцитов Фермент ЦОГ-2 индуцируется воспалительным процессом (иммунными комплексами, цитокинами и другими медиаторами воспаления). Под влиянием фермента ЦОГ-2 из арахидоновой кислоты синтезируются провоспалительные простагландины, принимающие участие в развитии воспаления и стимулирующие его. Противовоспалительный эффект нестероидных противовоспалительных препаратов обусловлен ингибированием ЦОГ-2, а побочное влияние на желудочно-кишечный тракт (НПВП-гастропатия, НПВП-энтеропатия) связано с ингибированием ЦОГ-1. Существуют неселективные ингибиторы ЦОГ (ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и селективные ингибиторы ЦОГ (ингибируют преимущественно ЦОГ-2 и значительно реже вызывают гастро- и энтеропатию). Подробно об изоферментах ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3 см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Наряду с влиянием на ЦОГ в подавлении активного ревматического процесса НПВП имеют значение и следующие дополнительные эффекты:

https://t.me/medknigi

- уменьшение проницаемости капилляров, наиболее отчетливо ограничивающее экссудативное проявление воспалительного процесса;
- стабилизация лизосом, препятствующая выходу в цитоплазму и во внеклеточное пространство лизосомных гидролаз, способных оказывать повреждающее воздействие на ткани;
- торможение выработки макроэргических фосфатов (прежде всего АТФ) – воспаление весьма чувствительно к недостатку энергии (уменьшение продукции АТФ приводит к угнетению воспалительного процесса);
- угнетение активации NF-kB (нуклеарного фактора транскрипции), регулирующего синтез «провоспалительных» медиаторов;
- модификация субстратов воспаления, т. е. изменение молекулярной конфигурации тканевых компонентов, препятствующее вступлению их в реакцию с повреждающими факторами;
- цитостатическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления и уменьшению склеротического процесса, так как коллаген — основной белок склеротических тканей имеет клеточное (фибробластное) происхождение;
- аналгетическое и жаропонижающее действие, обусловленное подавлением медиаторов воспаления (брадикинин, простагландины), которые дают ощущение боли и лихорадку;
- уменьшение агрегации тромбоцитов, положительное влияние на микроциркуляцию.

Основными показаниями к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов являются:

- слабо выраженный кардит (вальвулит);
- ревматический артрит (без вальвулита);
- хорея;
- минимальная активность ревматического процесса (СОЭ< 30 мм/час);
- период после стихания высокой активности и отмены глюкокортикостероидов.

Наиболее часто применяется *диклофенак* (вольтарен), он назначается взрослым в суточной дозе 75–150 мг в 3 приема, детям — в суточной дозе 2,1–3,0 мг/кг в 3 приема. Ранее широко использовались аспирин и индометацин, но сейчас они применяются редко для лечения острой ревматической лихорадки в связи с частым развитием побочных явлений при назначении оптимальных доз (аспирин — 3–4 г в сутки, индометацин 150 мг в сутки): диспепсические явления, эрозии и язвы желудка, желудочные кровотечения. При плохой переносимости диклофенака можно рекомендовать *ибупрофен* по 800–1200 мг в сутки, но его противовоспалительный эффект менее выражен по сравнению с диклофенаком.

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами продолжается в течение всего времени пребывания в стационаре, затем — амбулаторно до полного купирования воспалительного процесса (до нормализации показателей, характеризующих воспалительную активность). В среднем лечение нестероидными противовоспалительными препаратами продолжается в течение 1,5–2 месяцев, при необходимости возможно продолжение лечения до 3–5 мес. В. И. Мазуров и И. А. Онущенко (2005) указывают, что курс лечения нестероидными противовоспалительными средствами составляет 9–12 недель, так как именно в течение этого времени купируется в большинстве случаев активный ревматический процесс, а отмена лечения в более ранние сроки может вызвать возврат клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса.

Прием нестероидных противовоспалительных препаратов целесообразно сочетать с ингибиторами протоновой помпы или мизопростолом во избежание развития гастропатии (о поражении желудочно-кишечного тракта при лечение нестероидными противовоспалительными препаратами см. в главе «Лечение ревматоидного артрита»).

Лечение глюкокортикоидными препаратами

Глюкокортикостероидные препараты обладают мощным противовоспалительным эффектом. Глюкокортикоиды связываются с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами, расположенными внутри клеток-мишеней, и подавляют ядерные факторы транскрипции (активаторный белок фактора транскрипции и нуклеарный фактор NF-κB), являющиеся регуляторами нескольких генов, участвующих в иммунном ответе и воспалении. В итоге уменьшаются синтез и активность провоспалительных цитокинов и их рецепторов, молекул адгезии, протеиназ, а также снижается миграция в зону воспаления макрофагов, нейтрофилов, моноцитов. Указанные механизмы обусловливают выраженный противовоспалительный и антипролиферативный эффекты.

Показаниями к назначению глюкокортикоидов при острой ревматической лихорадке являются:

- кардит средней степени тяжести и тяжелый;
- панкардит;
- полисерозиты.

Целесообразно привести основные признаки кардита и критерии кардита средней степени и тяжелого.

1. **Основные проявления кардита:**
- боли и неприятные ощущения в области сердца;
- одышка;
- ощущение сердцебиений;
- тахикардия, выявляемая при объективном исследовании больного;
- ослабление I тона в области верхушки сердца (слабый, умеренный, выраженный); интенсивный систолический шум над верхушкой сердца — несомненный признак вальвулита митрального клапана;
- мезодиастолический шум над верхушкой сердца (шум Карея-Кумбса) — формируется в результате быстрого сброса крови из левого предсердия в левый желудочек во время диастолы и набухания створок или тромботического наложения на створках митрального клапана, что вызывает диастолическое завихрение крови. Шум Карея-Кумбса выслушивается в положении лежа на левом боку при задержке дыхания на выдохе, носит преходящий характер, иногда принимается за III тон;
- базальный протодиастолический шум (в области основания сердца, над местом выслушивания аорты) характерен для вальвулита аортального клапана, обычно высокочастотный, дующий, затухающий непостоянный шум;
- симптомы перикардита (как проявление миоперикардита или панкардита);
- увеличение размеров сердца;
- ЭКГ-данные (удлинение интервала PQ, экстрасистолия, ритм атриовентрикулярного соединения, миграция водителя ритма; другие нарушения сердечного ритма);
- симптомы недостаточности кровообращения.

2. **Эхокардиографические признаки эндокардита (вальвулита) аортального клапана:**
- краевое утолщение створок клапана;
- преходящий пролапс створок;
- аортальная регургитация;
- мелкоамплитудное дрожание передней створки митрального клапана (выявляется более чем у 50 % больных) вследствие аортальной регургитации.

Степени тяжести ревмокардита характеризуются следующим образом.

Для слабо выраженного ревмокардита *(легкая степень)* характерны неотчетливая (неяркая) клиническая симптоматика, нормальные границы сердца, отсутствие сердечной недостаточности.

Критериями умеренно выраженного кардита *(средняя степень тяжести)* являются отчетливая клиническая симптоматика, расширение границ сердца, отсутствие недостаточности кровообращения.

При ревмокардите *тяжелой степени* клиническая симптоматика ярко выражена, имеются кардиомегалия и сердечная недостаточность.

Степень тяжести кардита определяет частоту развития пороков сердца после первой атаки острой ревматической лихорадки.

По данным В. А. Насоновой и Б. С. Белова (2000), порок сердца после перенесенной острой ревматической лихорадки формируется у детей в 20–25 % случаев, у подростков — в 33 %, у взрослых — в 39–45 % случаев, причем наиболее часто пороки сердца развиваются в течение 3 лет от начала болезни.

Из всех глюкокортикоидных препаратов по вышеизложенным показаниям при острой ревматической лихорадке чаще всего назначается *преднизолон*. Первоначальная суточная доза преднизолона для взрослых составляет 20–30 мг, для детей — 0,7–0,8 мг/кг. В этой дозе пациенты получают преднизолон до получения эффекта (обычно в течение 2 недель), затем дозы постепенно снижают на 2,5 мг каждые 5–7 дней до полной отмены. Как правило, вся суточная доза преднизолона принимается утром в 1 прием. Курс лечения преднизолоном в среднем продолжается около 1,5–2 месяцев. Возможно применение вместо преднизолона медрола (метилпреднизолона) исходя из паритета 4 мг медрола = 5 мг преднизолона. После отмены преднизолона (или на фоне его снижения) назначаются нестероидные противовоспалительные препараты с тем, чтобы общая длительность противовоспалительной терапии составила 9–12 недель. Однако при тяжелом течении кардита от лечения нестероидными противовоспалительными препаратами можно воздержаться, учитывая, что они могут усугубить дистрофию миокарда. Очень важным является постепенное снижение суточной дозы глюкокортикоидов во избежание обострения заболевания, возврата клинических и лабораторных признаков активности воспалительного процесса при быстром снижении или полной отмене преднизолона («рибаунд-феномен»).

В ходе лечения преднизолоном необходимо следить за развитием возможных побочных эффектов, таких как эрозии и язвы гастродуоденальной зоны, артериальная гипертензия, прибавка в весе, кушингоидный синдром, гипергликемия. С целью предупреждения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки следует принимать на фоне лечения глюкокортикостероидами ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг утром).

https://t.me/medknigi

Применение аминохинолиновых соединений

Аминохинолиновые соединения обладают слабым иммунодепрессантным действием, стабилизируют лизосомные мембраны и уменьшают выход из лизосом кислых гидролаз, оказывающих повреждающее влияние на соединительную ткань. В настоящее время аминохинолиновые соединения при острой ревматической лихорадке применяют очень редко. В. И. Мазуров, В. А. Яковлев и В. В. Яковлев (2005) указывают, что аминохинолиновые соединения можно добавить к терапии нестероидными противовоспалительными препаратами при длительно сохраняющихся признаках лабораторной активности при невыраженном кардите.

Применяют *делагил* по 0,25 г или *плаквенил* по 0,2 г 2 раза в день в течение месяца, затем по 1 таблетке в день в течение нескольких месяцев. Обычно эффект наступает не ранее 6 месяцев. Основными побочными эффектами аминохинолиновых соединений являются пигментная дегенерация сетчатки, кожные сыпи, цитопенический синдром, диспепсические явления. Каждые 3 месяца больной, получающий аминохинолиновые соединения, должен осматриваться окулистом (исследование глазного дна).

Метаболическая терапия

В комплексной терапии ревматизма целесообразно применение лекарственных средств, улучшающих метаболические процессы в миокарде, однако единого мнения по этому поводу нет.

Рибоксин (инозинмонофосфат) — является источником гипоксантина и рибозы, включающихся в синтез нуклеотидов и таким образом активизирующих синтез белка. Выпускается в таблетках по 0.2 г, назначается по 1 таблетке 3 раза в день в течение месяца.

Фосфаден (аденозин-5-монофосфат) — входит в состав коферментов флавинадениндинуклеотида, регулирует окислительно-восстановительные процессы, повышает синтез АТФ. Выпускается в таблетках по 0,05 г и в ампулах по 1 мл 2 % раствора. Назначается по 2 таблетки 3 раза в день в течение месяца или внутримышечно по 1–2 мл 2 % раствора 1–2 раза в день в течение 20–25 дней.

Натрия аденозинтрифосфат — распадается в организме на аденозинмонофосфат и инозинмонофосфат, образуется также аденозин. Указанные вещества улучшают метаболизм миокарда, микроциркуляцию, насыщение миокарда кислородом, способствуют образованию энергии. Назначается внутримышечно 1–2 мл 1 % раствора 1 раз в день в течение 20–30 дней.

Пиридоксальфосфат (коферментная форма витамина B_6) — является необходимым фактором ряда аминокислотных декарбоксилаз и трансаминаз, принимающих участие более чем в 20 реакциях обмена (главным образом в переносе аминогруппы с аминокислоты на кетокислоту). Выпускается в таблетках по 0,01 г, назначается по 1–2 таблетки 3 раза в день в течение 4 недель.

Липоевая кислота (тиогамма, тиоктацид) — кофермент, участвующий в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот, играет важную роль в процессе образования энергии. Применяется внутрь в таблетках 600 мг 1 раз в день в течение 1–2 мес.

Кобамамид — кофермент витамина B_{12}, обладает анаболической активностью, участвует в обмене аминокислот, белков, липидов. Принимается по 1–2 таблетки (0,001–0,002 г) 3 раза в день или вводится внутримышечно по 0,001 г (предварительно содержимое ампулы растворяется в 1 мл прилагаемого растворителя) 1–2 раза в день. Курс лечения — 20–25 дней.

Кокарбоксилаза — кофермент витамина B_1, входит в состав пируватдегидрогеназы, α-кетоглутаратдегидрогеназы, транскетолазы, которые принимают участие в углеводном обмене, препятствуют развитию ацидоза. Вводится внутримышечно по 50–100 мг 1 раз в день в течение 20–30 дней.

Калия оротат — стимулирует синтез белка, так как оротовая кислота является предшественником пиримидиновых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот. Назначается по 0,5 г 3 раза в день после еды в течение 1–2 месяцев.

Милдронат-3 (2,2,2-триметилгидразиний)-пропионата дигидрат, выпускается в капсулах по 250, 500 и 1000 мг, в ампулах по 5 и 10 мл (1 мл содержит 100 мг активного вещества). Милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, ингибирует активность γ-бутиробетаингидроксилазы, тормозит синтез карнитина и в итоге снижает транспорт жирных кислот в митохондрии и их окисление. Одновременно активируется аэробный гликолиз, оптимизируется синтез и транспорт АТФ в кардиомиоцитах, что способствует восстановлению их функции.

Препарат применяется внутрь в суточной дозе 500–1000 мг, а при выраженных изменениях в миокарде и сердечной недостаточности — внутривенно по 5–10 мл 1–2 раза в сутки. Курс лечения в среднем длится около 4 недель, внутривенно препарат вводится первые 10–12 дней.

Переносимость препарата хорошая, возможны диспепсические явления, аллергические реакции (кожный зуд, сыпи). Противопоказания: нарушение церебрального венозного оттока, тяжелые нарушения печени.

Симптоматическое лечение

Симптоматическая терапия проводится в зависимости от вида осложнений острой ревматической лихорадки. Наибольшее значение имеет лечение сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма. Основными группами препаратов, применяемых при лечении сердечной недостаточности, являются:

- диуретики (обычно применяется петлевой диуретик торасемид-диувер, возможно применение фуросемида, урегита, которые тоже относятся к петлевым диуретикам; широко назначают при отсутствии противопоказаний тиазидные и тиазидоподобные диуретики — гидрохлортиазид, индапамид);
- β-адреноблокаторы (бисопролол, карведилол, метопролол-сукцинат);
- антагонисты альдостерона (верошпирон, альдактон);
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- антагонисты рецепторов ангиотензина II;
- сердечные гликозиды (обычно дигоксин).

Показания и методики лечения указанными лекарственными средствами подробно описаны в главе «Лечение сердечной недостаточности» в томе «Лечение болезней сердечно-сосудистой системы»).

Здесь лишь отметим особенности взаимоотношений ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и нестероидных противовоспалительных средств.

Известно, что нестероидные противовоспалительные средства могут усугублять течение сердечной недостаточности и снижать эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Это обусловлено следующими возможными негативными эффектами нестероидных противовоспалительных средств:

- подавлением синтеза простациклина, обладающего вазодилатирующим и антиагрегантным эффектом, и вазодилатирующего простагландина E_2;
- увеличение секреции эндотелина 1, значительно увеличивающего тонус сосудов и повышающего периферическое сосудистое сопротивление и, следовательно, постнагрузку;
- подавление кининовой системы, обладающей вазодилатирующим действием и уменьшающей периферическое сосудистое сопротивление.

Учитывая вышеизложенное, следует избегать назначения нестероидных противовоспалительных препаратов у больных острой ревматической лихорадкой при развитии у них застойной сердечной недостаточности, тем более что они способствуют усугублению миокардиодистрофии.

При необходимости применения нестероидных противовоспалительных препаратов с целью подавления активного воспалительного процесса Е. Л. Насонов и соавт. (2006) рекомендуют учесть, что селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб реже вызывает кардиоваскулярные побочные эффекты по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными препаратами.

По данным Bernatsky и соавт. (2003), целекоксиб не увеличивает риск развития сердечной недостаточности.

Следует также учесть, что у больных с острой ревматической лихорадкой и сердечной недостаточностью имеется обычно кардит тяжелой степени, при котором для борьбы с активным воспалительным процессом применяются глюкокортикостероиды, а не нестероидные противовоспалительные средства.

Лечение аритмий изложено в соответствующей главе Руководства «Лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы». Необходимо лишь обратить внимание на то, что при наличии сердечной недостаточности не стоит применять антиаритмические препараты IA класса, предпочтение следует отдать амиодарону, полезно также применение поляризующей смеси.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение увеличивает адаптивные, функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, улучшает метаболизм в миокарде, позволяет провести более быструю реабилитацию больных.

На санаторно-курортное лечение больных ревматизмом следует направлять лишь в периоде ремиссии при отсутствии признаков активного процесса, сердечной недостаточности и аритмий не ранее чем через 6–8 месяцев после стихания обострения. Считается, что можно направлять на санаторно-курортное лечение и больных с минимальной активностью ревматического процесса и недостаточностью кровообращения I степени и в более ранние сроки (через 1–3 месяца после активной фазы), но в местные кардиологические санатории.

https://t.me/medknigi

Рекомендуемые курорты

Южный берег Крыма (Ялта)

Лечебные факторы: сухой, теплый климат; воздушные и солнечные ванны; морские купания; сон на открытом воздухе; в холодное время года — ультрафиолетовое облучение, морские ванны. Наиболее благоприятное время пребывания больных — с мая по октябрь.

Кисловодск

Лечебные факторы: нарзанные ванны, терренкур, физиолечение. Лечение проводится круглый год.

Сочи

Лечебные факторы: сероводородные, мацестинские ванны, морские купания.

Хмельники, Цхалтубо, Пятигорск, Белокуриха

Лечебный фактор этих курортов — радоновые ванны. Они обладают обезболивающим действием при суставном синдроме, противовоспалительным и десенсибилизирующим эффектом, а также стимулируют гипоталамо-гипофизарную систему.

Белорусские санатории

Санаторий «Бобруйск»

Лечебные факторы: хлоридно-натриевые, углекислые, кислородные, жемчужные, хвойные, радоновые ванны, торфо-грязевые аппликации.

Санатории «Нарочь», «Несвиж», «Приднепровский» (Речица)

Лечебные факторы: терренкур, ЛФК, рациональное питание; минеральные, кислородные, углекислые, радоновые ванны.

Диспансеризация

В настоящее время сложилась система этапного лечения ревматизма: стационар → поликлиника (ревматолог или терапевт) → курорт (местный пригородный санаторий).

В стационаре осуществляется активная противовоспалительная терапия, начинаются бензатинбензилпенициллиновая профилактика, реабилитация. После купирования активного ревматического процесса и улучшения состояния больного ребенка или подростка направляют в специализированный ревматологический санаторий, а взрослого больного — в местный кардиологический санаторий или в поликлинику под наблюдение ревматолога.

В поликлинике продолжается лечение НПВС, бензатинбензилпенициллином в режиме вторичной профилактики (см. далее), проводятся реабилитация и диспансеризация.

Задачами диспансеризации больных острой ревматической лихорадкой являются:

- осуществление лечебных мероприятий, направленных на окончательную ликвидацию активного ревматического процесса;
- проведение симптоматической терапии нарушений кровообращения у больных с пороками сердца, решение совместно с кардиохирургами вопросов хирургической коррекции пороков;
- определение трудоспособности, трудоустройство;
- осуществление вторичной профилактики ревматической лихорадки и рецидивов заболевания;
- пропаганда здорового образа жизни (прекращение курения, злоупотребления алкоголем, занятия ЛФК, правильное питание).

Диспансеризацию больных ревматизмом осуществляет в поликлинике ревматолог, в случае его отсутствия — терапевт.

После острой ревматической лихорадки больные наблюдаются в первые 6 месяцев ежемесячно, во втором полугодии — 1 раз в 2 месяца, на втором году 1 раз в квартал и в последующие 3–5 лет — 2 раза в год. Если в течение 5 лет не отмечалось повторной ревматической лихорадки и нет хронической ревматической болезни сердца, наблюдение осуществляется 1 раз в год (В. И. Мазуров, В. А. Яковлев, В. В. Яковлев, 2005). Чрезвычайно важно проводить диспансеризацию больных с хронической ревматической болезнью сердца, подвергшихся хирургическому лечению в связи со сформировавшимся пороком сердца. Диспансерное наблюдение этой группы больных позволяет своевременно диагностировать развитие нарушений сердечного ритма, сердечной недостаточности, других осложнений, а также решить вопрос о необходимости повторной кардиохирургической операции.

Наряду с осмотром терапевта или ревматолога необходимо предусмотреть осмотр диспансерного больного стоматологом и ЛОР-врачом. При диспансерном наблюдении производятся общий анализ крови, мочи, электрокардиограмма, эхо-

https://t.me/medknigi

кардиография: в течение первого года наблюдения — 2 раза в год, в последующем — 1 раз в год.

Если больной перенес ангину или острый фарингит, необходимо провести клиническое и лабораторное обследование для исключения повторной ревматической лихорадки (мазок из зева и области миндалин на микрофлору, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением содержания в крови серомукоида, фибриногена, С-реактивного протеина; производится определение титра противострептококковых антител; выполняется ЭКГ, Эхо-КГ, рентгенография легких и сердца). При подозрении на повторную ревматическую лихорадку больного необходимо госпитализировать в ревматологическое или терапевтическое отделение.

Профилактика

Первичная профилактика

Первичная профилактика (предупреждение острой ревматической лихорадки) включает:

- комплекс индивидуальных, общественных мер, направленных на предупреждение первичной заболеваемости (закаливание организма, повышение жизненного уровня, улучшение жилищных условий, борьба со скученностью в детских садах, школах, общественных учреждениях, казармах для уменьшения экспозиции стрептококкового окружения);
- раннее и эффективное лечение ангины и других острых стрептококковых заболеваний верхних дыхательных путей в целях предупреждения острой ревматической лихорадки.

В клинических рекомендациях «Ревматология» (2010) ассоциации ревматологов России рекомендуются следующие режимы антимикробной терапии острого тонзиллита или фарингита, вызванного β-гемолитическим стрептококком группы А.

1. **Лекарственные средства I ряда** — β-лактамные антибиотики:

- *бензатина бензилпенициллин* внутримышечно однократно — взрослым 2,4 млн. ЕД, детям с массой тела < 25 кг — 600 000 ЕД; детям с массой тела > 25 кг — 1,25 млн. ЕД. Применение этого препарата особенно целесообразно у больных, которые отказываются от регулярного перорального приема антибиотиков, а также при вспышках стрептококковой инфекции в школах, интернатах, воинских частях;
- *амоксициллин* внутрь в течение 10 дней — взрослым в дозе 0,5 г 3 раза в сутки, детям — 0,25 г 3 раза в сутки;
- *феноксиметилпенициллин* внутрь в течение 10 дней до еды — взрослым по 0,5 г 3 раза в сутки, детям с массой тела < 25 кг — по 0,125 г 3 раза в сутки, > 25 кг — 0,25 г 3 раза в сутки;
- *цефадроксил* внутрь в течение 10 дней — взрослым по 0,5 г 2 раза в сутки, детям — 30 мг/кг/сут в 1 прием;

2. **Альтернативные антибактериальные препараты** (обычно при непереносимости β-лактамных антибиотиков). Рекомендуется прием следующих макролидных антибиотиков:

- *азитромицин* внутрь за 1 час до еды в течение 5 дней — взрослым по 0,5 г 1 раз в день в 1-й день, затем 4 дня по 0,25 г 1 раз в день, детям — 12 мг/кг/сут в 1 прием;
- *кларитромицин* внутрь в течение 10 дней — взрослым по 0,25 г 2 раза в день, детям — 15 мг/кг 2 раза в сутки;
- *мидекамицин* (макропен) внутрь за 1 час до еды в течение 10 дней — взрослым по 0,4 г 3 раза в день, детям — 50 мг/кг/сут в 3 приема;
- *рокситромицин* внутрь за 1 час до еды в течение 10 дней — взрослым по 0,15 г 2 раза в день, детям — 5 мг/кг/сут в 2 приема;
- *спирамицин* внутрь в течение 10 дней — взрослым 3 млн. МЕ 2 раза в день, детям — 1,5 млн. МЕ 2 раза в день;
- *эритромицин* внутрь за 1 час до еды в течение 10 дней — взрослым по 0,5 г 3 раза в день, детям — 40 мг/кг/сут в 3 приема.

3. **Препараты резерва** (при непереносимости β-лактамных и макролидных антибиотиков):

- *линкомицин* внутрь за 1 час до еды в течение 10 дней — взрослым по 0,5 г 3 раза в день, детям — по 30 мг/кг/сут в 3 приема;
- *клиндамицин* внутрь в течение 10 дней — взрослым по 0,15 г 4 раза в день, детям — 20 мг/кг/сут в 3 приема.

Антибактериальная терапия хронического рецидивирующего тонзиллита или фарингита, связанного с β-гемолитическим стрептококком группы А

1. **Лекарственные средства 1 ряда:**

- *амоксициллин/клавулановая кислота* (аугментин, амоксиклав) внутрь в течение 10 дней — взрослым 0,625 г 3 раза в сутки, детям — 40 мг/кг/сут в 3 приема;
- *цефуроксим* внутрь после еды в течение 10 дней — взрослым по 0,25 г 2 раза в сутки, детям — по 20 мг/кг/сут в 2 приема.

https://t.me/medknigi

Таблица 66.4. Длительность вторичной профилактики у пациентов, перенесших ОРЛ (Американская ассоциация кардиологов, 2009)

Группы пациентов	Длительность вторичной профлактики
Отсутствие кардита (артрит, хорея)	До 21-летнего возраста или не менее 5 лет после атаки
Больные с перенесенным и излеченным кардитом, но без пороков сердца	Не менее 10 лет после атаки или до 21-летнего возраста
Больные со сформировавшимся пороком сердца (в т.ч. оперированные и с искусственным клапаном)	Не менее 10 лет после последней атаки или до 40-летнего возраста, в ряде случаев – пожизненно

2. **Препараты резерва** (при непереносимости β-лактамных антибиотиков):

- *линкомицин* или *клиндамицин* внутрь в течение 10 дней в дозах, рекомендованных выше (при лечении острого тонзиллита или фарингита).

Лица, болеющие частыми ангинами, хроническим тонзиллитом, фарингитом с частыми обострениями, являются угрожаемыми по острой ревматической лихорадке и должны также находиться на диспансерном учете, активно лечиться у ЛОР-врача и наблюдаться не только ЛОР-врачом, но и периодически консультироваться ревматологом.

После перенесенной острой ангины диспансерное наблюдение осуществляется в течение 1–3 месяцев с периодичностью врачебных осмотров 1 раз в 10 дней. Лица с частыми обострениями хронического тонзиллита после проведенной санации наблюдаются 1 раз в год в течение 3 лет.

Вторичная профилактика ревматической лихорадки

Целью вторичной профилактики является предупреждение повторной ревматической лихорадки у лиц, перенесших острую ревматическую лихорадку, и предупреждение прогрессирования хронической ревматической болезни сердца.

Проведение вторичной профилактики у лиц, перенесших ревматическую лихорадку

Вторичная профилактика начинается еще в стационаре, как только заканчивается этиотропная противострептококковая терапия. В настоящее время для проведения вторичной профилактики используются лишь два препарата пенициллина

Таблица 66.5. Профилактическое назначение антибиотиков больным с ревматическим пороком сердца при манипуляциях в полости рта, пищеводе, дыхательных путях

	Стандартная схема	
Препарат	Взрослые	Дети до 12 лет
Амоксициллин внутрь за 1 час до процедуры	2,0 г	50 мг/кг
При невозможности приема амоксициллина внутрь		
Амоксициллин в/м, в/в за 30 мин. до процедуры	2,0 г	50 мг/кг
При аллергии к пенициллину		
За 1 час до процедуры, внутрь		
• клиндамицин	500 мг	20 мг/кг
• цефалексин	2,0 г	50 мг/кг
• цефадроксил	2,0 г	50 мг/кг
• азитромицин	500 мг	15 мг/кг
• кларитромицин	500 мг	15 мг/кг
При аллергии к пенициллину и невозможности приема внутрь		
Препарат в/в за 30 мин. до процедуры		
• клиндамицин	600 мг	20 мг/кг
• цефазолин		25 мг/кг

https://t.me/medknigi

Таблица 66.6. Профилактическое назначение антибиотиков больным с ревматическим пороком сердца при манипуляциях на желудочно-кишечном и урогенитальном трактах

Препарат	Стандартная схема	
	Взрослые	**Дети**
• Амоксициллин внутрь за 1 час до процедуры	2,0 г	50 мг/кг
• Амоксициллин в/в или в/м за 30 мин. до процедуры	2,0 г	50 мг/кг
При аллергии к пенициллину		
• Ванкомицин	1,0 г внутривенно капельно в течение 1-2 ч, закончить введение за 30 мин. до процедуры	20 мг/кг внутривенно капельно в течение 1-2 ч, закончить введение за 30 мин. до процедуры

длительного действия: бензатина бензилпенициллин и бициллин-1. Применявшийся ранее бициллин-5 оказался неэффективным у 13—37 % больных, что связано с низкой концентрацией пенициллина в крови в конце 3—4 недели после инъекции бициллина-5.

Бензатина бензилпенициллин вводится внутримышечно 1 раз в 3 недели в следующих дозах:
- взрослым и подросткам — 2,4 млн. ЕД;
- детям при массе тела < 25 кг — 600 000 ЕД, при массе тела > 25 кг — 1,2 млн. ЕД.

Выпускаются следующие препараты бензатина бензилпенициллина:
- *экстенциллин* («Авентис»);
- *ретарпен* («Biochemie»);
- *пендепон* («Чехия»);
- *тардоциллин.*

Наибольшее предпочтение отдается препарату экстенциллин.

Бициллин-1 — вводится внутримышечно 1 раз в 7 дней в следующих дозах:
- взрослым — 2,5 млн. ЕД;
- детям с массой тела < 25 кг — 600 000 ЕД, с массой тела > 25 кг — 1,2 млн. ЕД.

Длительность вторичной профилактики представлена в **табл. 66.4**.

Профилактика проводится круглогодично, сезонная профилактика (весной и осенью) признана недостаточно эффективной и сейчас не применяется.

Больные с ревматическими пороками сердца являются больными с умеренным риском развития инфекционного эндокардита, поэтому при различных медицинских манипуляциях, сопровождающихся бактериемией, они нуждаются в профилактическом назначении антибиотиков (**табл. 66.5, 66.6**).

Иммунопрофилактика

На молекуле М-протеина (фактор вирулентности стрептококков) имеются иммунодетерминантные участки, или эпитопы, которые могут индуцировать защитный иммунитет. Эпитопы, индуцирующие иммунитет, отличны от эпитопов, которые способны перекрестно реагировать с сарколеммой миокарда и потенциально могут приводить к поражению миокарда у человека. Эти данные и результаты предварительных исследований, показавших, что полипептидные фрагменты М-протеина могут быть синтезированы in vitro, позволяют надеяться на создание в будущем противострептококковой вакцины. Применение такой вакцины в рамках первичной профилактики, особенно у «носителей» генетического маркера острой ревматической лихорадки — В-лимфоцитарного аллоантигена D8.17, позволило бы избежать ее развития.

При наступлении беременности у женщин, перенесших острую ревматическую лихорадку, проводящаяся профилактика бензатинбензилпенициллином не отменяется. Если к моменту беременности она не проводилась, ее возобновляют с 12—14 недель беременности и проводят до родов.

https://t.me/medknigi

67 Лечение ревматоидного артрита

Ревматоидный артрит – хроническое аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, характеризующееся:

- персистирующим воспалением преимущественно периферических суставов;
- деструкцией хряща;
- развитием деструктивного деформирующего, прогрессирующего, симметричного полиартрита с последующим анкилозированием пораженных суставов;
- нередко внесуставными проявлениями с поражением внутренних органов.

Распространенность ревматоидного артрита в популяции составляет около 1% (Gabriel, 2001). При отсутствии эффективного лечения продолжительность жизни пациентов уменьшается на 3-7 лет по сравнению с общей популяцией (Pincus и соавт., 1994). Через 10 лет от начала заболевания становятся нетрудоспособными около 30% больных, а через 20 лет – 60-90% (Guillemin и соавт., 2005; Е.Л.Насонов и соавт., 2005).

Диагностика ревматоидного артрита

Приступая к лечению ревматоидного артрита, необходимо быть уверенным в диагнозе. Назначение базисных противовоспалительных средств – основной группы лекарственных препаратов для лечения ревматоидного артрита – предполагает точную его диагностику.

Диагностические критерии

Для постановки диагноза ревматоидного артрита применяются диагностические критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов в 1987 г. (**табл. 67.1**).

Таблица 67.1. Диагностические критерии ревматоидного артрита Американской коллегии ревматологов (1987)

Критерий	Характеристика
1. Утренняя скованность	Скованность по утрам в области суставов или околосуставных тканей, сохраняющаяся не менее 1 часа
2. Артрит трех и более суставов	Припухлость околосуставных мягких тканей или наличие выпота в суставной полости, по крайней мере в трех суставах. Наличие только костных разрастаний не учитывают. К анализируемым суставам относят следующие 14 групп (по 7 групп справа и слева): проксимальные межфаланговые суставы кистей, пястно-фаланговые, лучезапястные, локтевые, коленные, голеностопные, плюснефаланговые
3. Артрит суставов кистей	Припухлость, по крайней мере в одной из следующих трех суставных групп: проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых или лучезапястных
4. Симметричный артрит	Одновременное вовлечение в процесс той же группы суставов с обеих сторон (абсолютной симметричности при этом не требуется)
5. Ревматоидные узелки	Подкожные узелки (установленные врачом), локализующиеся преимущественно на выступающих участках тела, разгибательных поверхностях или в околосуставных областях
6. Ревматоидный фактор	Обнаружение повышенного содержания ревматоидного фактора в сыворотке крови любым стандартным методом, дающим положительные результаты не более чем у 5% здоровых людей
7. Рентгенологические изменения суставов	Обнаружение рентгенологических изменений, типичных для ревматоидного артрита, в кистях и стопах в виде эрозий или околосуставного остеопороза, наиболее выраженные в клинически пораженных суставах

Примечания: диагноз ревматоидного артрита ставится при наличии не менее 4 из 7 критериев, при этом критерии с 1 по 4 должны сохраняться, по крайней мере, в течение 6 недель.

При достоверном ревматоидном артрите чувствительность критериев составляет 91-94%, специфичность – 89%. При раннем ревматоидном артрите (<12 нед.) специфичность критериев – 78-87%, чувствительность – 26-47%.

https://t.me/medknigi

Таблица. 67.2. Диагностические критерии РА Американской коллегии ревматологии/ Европейской лиги против ревматизма (2010)

Целевая популяция (У кого следует применять данные критерии?): пациенты, у которых 1) имеется по меньшей мере 1 сустав с клинически явным синовитом (припухлостью)[а] 2) синовит не может быть лучше объяснен другим заболеванием[б] Классификационные критерии РА (основанный на баллах алгоритм: суммируйте баллы категорий A-D; для диагностики явного РА требуется сумма баллов ≥ 6/10)[в]	**Баллы**
A. Вовлечение суставов[г]	
1 крупный сустав[д]	**0**
2-10 крупных суставов	**1**
1-3 мелких сустава[е] (с вовлечением или без вовлечения крупных суставов)	**2**
4-10 мелких суставов (с вовлечением или без вовлечения крупных суставов)	**3**
>10 суставов (по меньшей мере 1 мелкий сустав)[ж]	**5**
B. Серологические данные (для диагностики требуются результаты по меньшей мере одного теста)[з]	
Отрицательный РФ и отрицательные АЦБ	0
Слабоположительный РФ и слабоположительные АЦБ	2
Резко положительный РФ и резко положительные АЦБ	3
C. Реагенты острой фазы (для диагностики требуются результаты по меньшей мере одного теста)[и]	
Нормальный С-РБ и нормальная СОЭ	0
Повышенный С-РБ или повышенная СОЭ	1
D. Продолжительность симптомов[к]	
<6 недель	0
≥6 недель	1

[а]Критерии предназначены для оценки пациентов, обращающихся впервые. Кроме того, пациенты с характерным для ревматоидного артрита (РА) эрозивным поражением и анамнезом, соответствующим предыдущим критериям, должны рассматриваться, как имеющие РА. Пациенты с длительно существующим заболеванием, включая лиц с неактивным заболеванием (с лечением или без него), на основании ранее имеющихся данных соответствующие предыдущим критериям, должны рассматриваться как имеющие РА.

[б]Дифференциальный диагноз различается у пациентов с различными клиническими проявлениями, но может включать такие состояния, как системная красная волчанка, псориатический артрит и подагра. При возникновении дифференциально-диагностических затруднений требуется консультация специалиста ревматолога.

[в]Хотя пациенты с суммой баллов менее 6/10 не рассматриваются как имеющие РА, их состояние может оцениваться повторно – критерии с течением времени могут суммироваться кумулятивно.

[г]О вовлечении сустава говорят при выявлении во время исследования любой припухлости или болезненности, при которой с помощью лучевых методов исследования может быть подтверждено наличие синовита. Дистальные межфаланговые, первые карпометакарпальные и первые метатарзофаланговые в суммирование не включаются. Поражение суставов описывается в соответствии с локализацией и числом вовлеченных суставов, при одновременном вовлечении нескольких категорий суставов – в подсчет включается категория с максимальным числом баллов.

[д]К крупным суставам относятся плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные и голеностопные

[е]К мелким суставам относятся метакарпофаланговые суставы, проксимальные межфаланговые суставы, метатарзофаланговые суставы со второго до пятого, межфаланговые суставы большого пальца кисти и суставы запястья.

[ж]В этой категории по меньшей мере один сустав должен быть мелким суставом, к другим суставам могут относиться любые сочетания крупных суставов и суставов, не перечисленных выше (например, височнонижнечелюстных, грудинноключичных, ключичноакромиальных).

[з]Отрицательным результат теста считают в том случае, если определяемые у пациента значения равны или ниже верхней границы нормы (ВГН), используемой в данной лаборатории. Для слабоположительного результата теста характерно превышение ВГН в три и менее раза, для резко положительного результата теста – более, чем в три раза. Если ревматоидный фактор (РФ) оценивается только как положительный или отрицательный, положительный анализ должен расцениваться как слабоположительный результат.

[и]Результат теста оценивается как нормальный / повышенный на основании стандартов местной лаборатории.

[к]Продолжительность симптомов оценивается на основании характеристики самим пациентом признаков синовита (т.е. боли, припухлости, скованности) тех суставов, клинические признаки вовлечения которых обнаруживаются в момент исследования, независимо от проводимого лечения.

АЦБ – антитела к циклическому цитруллинированному белку (полипептиду); С-РБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

https://t.me/medknigi

Важно учесть, что, как правило, ревматоидный артрит начинается с суставов кисти; поражаются проксимальные межфаланговые и пястно-фаланговые суставы II-IV пальцев, а проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые суставы I и V пальцев и дистальные межфаланговые суставы практически не поражаются и являются суставами исключения.

В 2010 г. Американская коллегия ревматологов и EULAR предложили новые диагностические критерии РА (**табл. 67.2**, с. 1027).

Лабораторные данные

Из всех лабораторных методов наибольшее значение в диагностике ревматоидного артрита имеют:

- определение в сыворотке крови ревматоидного фактора;
- определение в сыворотке крови антител к цитруллинированному полипептиду.

Ревматоидный фактор

При ревматоидном артрите, вследствие выраженных иммунных нарушений, В-лимфоциты продуцируют агрегированный (измененный) IgG, который воспринимается плазматическими клетками синовиальной оболочки как чужеродный антиген, и в ответ на него вырабатываются антитела классов IgM, IgA и IgG (ревматоидные факторы).

Таким образом, ревматоидные факторы — это аутоантитела IgM, IgA и IgG-классов, реагирующие с Fc-фрагментом измененного IgG. Наибольшее значение в клинической и лабораторной практике имеет определение ревматоидного фактора, относящегося к классу IgM.

Методы определения и нормативы уровня ревматоидного фактора представлены в **табл. 67.3**.

Следует отметить, что ревматоидный фактор может определяться при других системных заболеваниях соединительной ткани и ряде других заболеваний. Так, например, он обнаруживается при системной красной волчанке у 15-30%, системной склеродермии — у 20-30%, дерматомиозите — у 5-6% (<10%), синдроме Шегрена — у 80-90%, инфекционном эндокардите — у 30-45%, первичном билиарном циррозе печени — у 45-70% больных.

Антитела к циклическому цитруллинированному полипептиду

Цитруллинированные полипептиды образуются в результате модификации остатков аргинина под действием фермента пептидиларгинин-деиминазы. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду относятся к гетерогенному семейству антител, направленных против антигенных детерминант филлагрина и других белков, содержащих аминокислоту цитруллин. К этой группе антител относятся: антитела к циклическому цитруллинированному полипептиду, антиперинуклеарный фактор, антикератиновые антитела, антифиллагриновые антитела, антитела к цитруллинированному фибриногену, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину.

В настоящее время определение антител к цитруллинированному полипептиду в сыворотке крови является важнейшим дополнительным методом диагностики ревматоидного артрита. В **табл. 67.4** представлены виды антител, выявляемые в настоящее время при ревматоидном артрите (А.А.Новиков, Е.Н.Александрова, М.В.Черкасова, Е.Л.Насонов, 2010).

В последние годы начали определять IgG-, IgA- и IgM-изотипы антител к циклическому цитруллинированному полипептиду. Согласно данным Lakos и соавт. (2008), определение трех изотипов привело к повышению диагностической специфичности относительно ревматоидного артрита до 99.2%, а в диагностике раннего артрита

Таблица 67.3. Методы определения и нормативы содержания ревматоидного фактора IgM-класса

Метод определения ревматоидного фактора в сыворотке крови	Норма
Реакция агглютинации сенсибилизированных IgG частиц латекса (латекс-тест) или эритроцитов барана (реакция Ваалера-Розе)	<1:40 (латекс-тест) <1:32 (реакция Ваалера-Розе)
Нефелометрический метод	<15 МЕ/мл
Иммуноферментный анализ	<20 МЕ/мл

Примечание: ревматоидный фактор выявляется у 70-90% больных, его диагностическая чувствительность составляет 50-90%, специфичность – 80-93%, частота обнаружения у здоровых людей не превышает 5% в возрасте моложе 70 лет и 25% – старше 70 лет.

https://t.me/medknigi

Таблица 67.4. Аутоантитела, выявляемые при РА

Маркер	Чувствительность, %	Специфичность, %	Метод определения	Норма
РФ (IgM)	50-90	80-93	Латекс-тест Тест Ваалера-Розе Нефелометрия ИФА	1:40 Отсутствие агглютинации 0-15 МЕ/мл 0-20 МЕ/мл
Антитела к цитруллинированным белкам				
Антиперинуклеарный фактор*	40-91	92-99	НРИФ	< 1:80
Антикератиновые антитела*	48,6	95-97	»	< 1:10 (Immco Diagnostics)
Антифилаггриновые антитела*	50-67,1	68-98	Иммуноблоттинг ИФА	Отсутствие Стандартизованный метод отсутствует
Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду*	49-91	73-99	ИФА	0-5 Ед/мл (Axis-Shield) 0-6,25 Ед/мл (Genesis) 0-20 Ед/мл (Inova) 0-20 Ед/мл (Euro-Diagnostica)
Антитела к цитруллинированному виментину*	20-75	95	»	0-20 Ед/мл (Orgentec)
Антитела к цитруллинированному фибриногену*	59-80	95-99	»	Стандартизованный метод отсутствует
Другие антитела				
Антитела к RA33	30	90	НРИФ Иммуноблоттинг	Отсутствие
Антитела к BiP	60	96(?)	ИФА	Стандартизованный метод отсутствует
Антитела к калпастатину	31,1-57	63-71	»	То же
Антитела к α-энолазе	24,8	97,2	Иммуноблоттинг	Отсутствие

Примечание: * – специфические маркеры РА; ИФА – иммуноферментный анализ; НРИФ – непрямая иммунофлюоресценция; антитела к RA33 направлены против гетерогенного нуклеарного рибонуклеопротеина, участвующего в сплайсинге и транспорте матричной РНК; антитела к BiP – антитела к белку теплового шока 78кД, локализующемуся в эндоплазматическом ретикулуме; антитела к калпастатину повышают протеолитическую активность калпаина.

показаны преимущества определения IgG-изотипа антител к циклическому цитруллинированному полипептиду.

Важно отметить, что антитела к циклическому цитруллинированному пептиду редко определяются при других ревматических заболеваниях и их встречаемость, по данным Avonac и соавт. (2006), следующая:

- системная красная волчанка – 2%,
- синдром Шегрена – 1%,
- анкилозирующий спондилоартрит – 2%,
- псориатическая артропатия – 1%,
- ревматическая полимиалгия – 0%,
- палиндромный ревматизм – 0%.

Определение содержания антител к циклическому цитруллинированному полипептиду в сыворотке крови производится методом иммуноферментного анализа с использованием в качестве антигена цитруллинсодержащего пептида, иммобилизованного на твердой фазе.

В норме содержание в крови антител к цитруллинированному полипептиду <5 ЕД/мл (при использовании метода иммуноферментного анализа).

Метод признан очень полезным для диагно-

https://t.me/medknigi

стики ревматоидного артрита (особенно на ранних стадиях заболевания). При использовании наборов II поколения для определения антител к циклическому цитруллинированному пептиду чувствительность метода составляет 75-80%, специфичность – 98-99%. Определение антител к цитруллинированному полипептиду широко используется также для дифференциальной диагностики ревматоидного артрита, особенно при серонегативном варианте заболевания, и для оценки прогноза (более выраженная деструкция суставов по данным рентгенологического исследования наблюдалась у пациентов, в сыворотке крови которых определялись антитела к цитруллинированному полипептиду).

Большое значение для диагностики ревматоидного артрита имеет одновременное определение в сыворотке крови ревматоидного фактора и антител к цитруллинированному полипептиду, по сравнению с определением каждого показателя. По данным Bas и соавт. (2003), одновременное определение ревматоидного фактора и антител к цитруллинированному полипептиду при ревматоидном артрите имеет специфичность 96%.

Инструментальные методы

Для подтверждения диагноза ревматоидного артрита применяются рентгенография суставов, магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование суставов.

Рентгенография суставов. В первую очередь производится рентгенографическое исследование суставов кистей, так как именно кисть наиболее рано поражается при ревматоидном артрите. *Характерными рентгенологическими признаками* ревматоидного артрита являются:

- развитие околосуставного остеопороза;
- сужение суставной щели вследствие разрушения суставного хряща;
- появление деструкций костей пораженного сустава в виде эрозий (это достоверный признак, подтверждающий диагноз ревматоидного артрита).

Эрозивные изменения костей пораженного сустава не являются обязательным признаком раннего ревматоидного артрита. По данным Harrison и соавт. (2000), костные эрозии появляются лишь у 26% больных при длительности ревматоидного артрита менее 3 месяцев, приблизительно у 15-17% больных первые эрозии могут появиться в пораженных суставах стоп. По мере увеличения длительности существования ревматоидного артрита частота выявления эрозий возрастает. Таким образом, на ранней стадии ревматоидного артрита рентгенологические признаки деструкции пораженных суставов чаще всего не выявляются.

Рентгенологически различают следующие *стадии* ревматоидного артрита:

- I – околосуставной остеопороз;
- II a – стадия I + сужение суставной щели;
- II b – стадия II a + немногочисленные костные эрозии (до 5);
- III – стадия II b + множественные (более 6) костные эрозии, подвывихи в суставах;
- IV – стадия III + костный анкилоз.

В настоящее время **магнитно-резонансная томография суставов** стала более широко применяться для диагностики ревматоидного артрита. Метод является более чувствительным, по сравнению с рентгенографией, в выявлении поражения суставов в дебюте ревматоидного артрита.

Ультразвуковое сканирование суставов широко внедряется в клиническую практику. Метод позволяет определять в динамике состояние синовиальной оболочки, хряща, капсулы сустава и околосуставных тканей, а также распознать даже минимальный суставной выпот. В настоящее время допплеровская ультрасоногафия признана более чувствительным (чем рентгенография) методом выявления поражения суставов в дебюте ревматоидного артрита (Wakefield и соавт., 2000). Ведущим УЗИ-признаком ревматоидного артрита является обнаружение кист и эрозий на суставных поверхностях. Эти изменения не всегда видны в ранней стадии болезни на рентгенограммах суставов УЗИ признано чувствительным методом выявления поверхностных кист и эрозий (Н.А.Хитров, 2008).

Диагностика раннего ревматоидного артрита

Распознавание раннего ревматоидного артрита является важнейшей проблемой, потому что раннее начало лечения базисными противовоспалительными препаратами может существенно затормозить развитие заболевания, вызвать длительную клиническую ремиссию и значительно улучшить прогноз. Однако необходимо подчеркнуть, что лечение ревматоидного артрита максимально эффективно тогда, когда оно назначается в первые 3-5 месяцев от появления симптоматики, поэтому очень важно осуществить диагностику ревматоидного артрита в эти сроки.

В 2002 г. Emery были опубликованы рекомендации для врачей общей практики, в которых перечислены 3 основных клинических признака, заставляющих подозревать ревматоидный артрит и направить больного к ревматологу для дальнейшего обследования с целью исключения или под-

https://t.me/medknigi

тверждения диагноза «ревматоидный артрит»:

- 3 и более припухших сустава;
- утренняя скованность суставов в течение 30 и более минут;
- вовлечение пястно- и плюснефаланговых суставов с положительными симптомами «сжатия» кистей и стоп.

Однако следует отметить, что ревматоидный артрит может начинаться с поражения одного сустава. Целесообразно каждого больного со стойким суставным синдромом (боль, припухлость в области сустава) даже при моноартрите обследовать для исключения ревматоидного артрита, параллельно проводя дифференциальную диагностику с артритами другого происхождения (синдром Рейтера, реактивные артриты, анкилозирующий спондилоартрит; артриты при системных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах; острая ревматическая лихорадка; синдром гипермобильности суставов; остеоартроз, подагра; инфекционные артриты; саркоидоз; неспецифический язвенный колит и болезнь Крона; хронический активный гепатит; системные заболевания крови; артриты при гиперлипидемиях и др.).

В диагностике раннего ревматоидного артрита также используются *диагностические критерии ревматоидного артрита Американской Коллегии ревматологов* 1987 г. (**табл. 67.1**, с. 1026). При этом важно подчеркнуть длительность существования первых 4 критериев (утренняя скованность, артрит 3 и более суставов, артрит суставов кистей и симметричный артрит) более 6 недель.

Кроме того, для диагностики раннего ревматоидного артрита следует использовать определение содержания в крови антител к циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидного фактора (особенно важно одновременное их определение), рентгенографию пораженных суставов, а при отсутствии изменений на рентгенограммах — магнитно-резонансную томографию.

Классификация ревматоидного артрита

Приступая к лечению ревматоидного артрита, следует классифицировать его с учетом классификации, предложенной в 2007 г. Ассоциацией ревматологов России (**табл. 67.5**), что имеет значение для индивидуализации и оптимизации лечения. Классификация предусматривает выделение 8 рубрик, в соответствии с которыми формулируется диагноз ревматоидного артрита.

Таблица 67.5. Классификация ревматоидного артрита Ассоциации ревматологов России (2007)

1. Основной диагноз

- Серопозитивный ревматоидный артрит (М 05.8)
- Серонегативный ревматоидный артрит (М 06.0)
- Особые клинические формы ревматоидного артрита:
 - синдром Фелти (М 05.0)
 - болезнь Стилла взрослых (М 06.1)
- Вероятный ревматоидный артрит (М 05.9, М 06.4, М 06.9)

2. Клиническая стадия

- Очень ранняя стадия: длительность болезни <6 мес.
- Ранняя стадия: длительность болезни 6 мес. -1 год
- Развернутая стадия: длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики ревматоидного артрита
- Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция мелких (III=IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений

3. Степень активности болезни

- 0 – ремиссия (DAS 28<2,6)
- I – низкая (DAS 28=2,6-3,2)
- II – средняя (DAS 28=3,3-5,1)
- III – высокая (DAS 28>5,1)

4. Внесуставные (системные) признаки

- Ревматоидные узелки
- Кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит)
- Нейропатия (мононеврит, полинейропатия)
- Плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной)
- Сухой синдром
- Поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки)

5. Инструментальная характеристика

- Наличие или отсутствие эрозий (по данным рентгенографии, магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования):
 - неэрозивный
 - эрозивный
- Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру):
 - I – околосуставной остеопороз
 - II - остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии
 - III- признаки II стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах
 - IV – признаки III стадии + костный анкилоз

6. Дополнительная иммунологическая характеристика – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-ЦЦП)

- Анти-ЦЦП – присутствуют (+)
- Анти-ЦЦП – отсутствуют (-)

https://t.me/medknigi

7. Функциональный класс (ФК)

I – полностью сохранены возможности самообслуживания, занятия профессиональной и непрофессиональной деятельностью

II – сохранены возможности самообслуживания, занятия профессиональной деятельностью, ограничены возможности заниматься непрофессиональной деятельностью

III – сохранены возможности самообслуживания, ограничены возможности заниматься непрофессиональной и профессиональной деятельностью

IV – ограничены возможности самообслуживания и занятий профессиональной деятельностью

8. Осложнения

- Вторичный системный амилоидоз
- Вторичный артроз
- Остеопороз (системный)
- Остеонекроз
- Туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов)
- Подвывих в атланто-аксиальном суставе, в т.ч. с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника
- Атеросклероз

К классификации ревматоидного артрита необходимо сделать некоторые комментарии:

1. К рубрике «Основной диагноз»:

О серопозитивности и серонегативности судят на основании результатов определения в крови ревматоидного фактора. Для выявления ревматоидного фактора рекомендуется использование достоверного количественного или полуколичественного теста (латекс-теста, иммуноферментного, иммунонефелометрического метода).

2. К рубрике «Активность болезни»:

Оценивать активность ревматоидного артрита рекомендуется по индексу DAS 28 (DAS – Disease Activity Score – индекс активности заболевания), который учитывает следующие 4 параметра:

- число болезненных суставов (ЧБС);
- число припухших суставов (ЧПС). ЧБС и ЧПС определяют при оценке 28 суставов (плечевых, локтевых, лучезапястных, пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых, коленных);
- скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
- общее состояние здоровья пациента (ОСЗП) по 100-мм визуально-аналоговой шкале боли.

DAS28 вычисляют по следующей формуле:

$$DAS28 = 0{,}56 \times \sqrt{ЧБС} + 0{,}28 \times (ЧПС) + 0{,}7 \times \lg(СОЭ) + 0{,}014 \times ОСЗП$$

Несколько проще судить об активности РА согласно классификации Ассоциации ревматологов России 2003 года (**табл. 67.6**).

3. К рубрике «Инструментальная характеристика»:

Подробная характеристика стадий ревматоидного артрита по данным рентгенографии суставов:

I стадия

- небольшой околосуставной остеопороз;
- единичные кистовидные просветления суставных костей;
- незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах.

II стадия

- умеренный (выраженный) оклосуставной остеопороз;
- множественные кистовидные просветления суставных костей;
- сужение суставных щелей;
- единичные (1-4) эрозии суставных поверхностей;
- небольшие деформации костей.

III стадия

- умеренный (выраженный) околосуставной остеопороз;
- множественные кистовидные просветления суставных костей;
- сужение суставных щелей;
- множественные (5 и более) эрозии суставных поверхностей;
- множественные выраженные деформации костей;
- подвывихи и вывихи суставов.

IV стадия

- умеренный (выраженный) околосуставной (распространенный) остеопороз;
- множественные кистовидные просветления суставных костей;
- сужение суставных щелей;
- множественные эрозии суставных поверхностей;
- множественные выраженные деформации костей;
- подвывихи и вывихи суставов;
- единичные (множественные) костные анкилозы;
- субхондральный остеосклероз;
- остеофиты на краях суставных поверхностей.

4. К рубрике «Функциональный класс»:

- самообслуживание – одевание, принятие пищи, уход за собой и т.д.;
- непрофессиональная деятельность – элементы отдыха, досуга, занятия спортом и др. с учетом пола и возраста;
- профессиональная деятельность – работа,

https://t.me/medknigi

Таблица 67.6. Классификация ревматоидного артрита Ассоциации ревматологов России (АРР, 2003)

Клинико-иммунологическая характеристика	Степень активности	Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру)	Функциональный класс
Серопозитивный ревматоидный артрит (М 05) • Полиартрит (М 05) • Ревматоидный васкулит (М 05.2) (дигитальный артериит, хронические язвы кожи, синдром Рейно и др.) • Ревматоидные узлы (М 05.3) • Полинейропатия (М 05.3) • Ревматоидная болезнь легких (М 05.1) (альвеолит, ревматоидные легкие) Серонегативный ревматоидный артрит (М 06.0) • Полиартрит (М 06.0) • Синдром Стилла взрослых (М 06.1)	0 – ремиссия 1 – низкая 2 – средняя 3 - высокая	I – околосуставной остеопороз II – остеопороз + сужение суставной щели (могут быть единичные узуры) III – то же + множественные узуры IV – то же + костные анкилозы	I II III IV

Степени активности ревматоидного артрита

Показатель	Степень активности			
	0	1	2	3
Боль по визуальной шкале (10 см) (ВАШ)	0	≤3	>3-6	>6
Утренняя скованность	Нет	30-60 мин	До 12 ч	В течение дня
СОЭ (мм/ч)	≤15	16-30	31-45	>45
С-реактивный белок	Норма (N)	≤2N	≤3N	> 3N

Функциональные классы ревматоидного артрита

Функциональный класс	Характеристика
I – полностью сохранены: а, б, в II – сохранены: а, б; ограничена: в III – сохранена: а; ограничены: б, в IV – ограничены: а, б, в	а – самообслуживание: одевание, принятие пищи, уход за собой и т.д. б – непрофессиональная деятельность: элементы досуга, отдыха, занятия спортом и др. с учетом пола и возраста в – профессиональная деятельность: работа, учеба, ведение домашнего хозяйства (для дом. работников) с учетом пола и возраста

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала, в соответствии с которой больной оценивает интенсивность болей в суставах в см от 0 до 10.

учеба, ведение домашнего хозяйства (для домработников) с учетом пола и возраста.

Следует отметить, что в изложенной выше новой классификации ревматоидного артрита (**табл. 67.5**) недостаточно представлены внесуставные (системные) признаки ревматоидного артрита. Например, признаки поражения легких представлены плевритом (сухим, экссудативным), а между тем поражения легких относятся к наиболее частым внесуставным проявлениям ревматоидного артрита (наблюдаются у 10-20% пациентов) и, конечно, не ограничиваются лишь плевритом, так как в патологический аутоиммунный процесс вовлекаются все анатомические структуры легких. У больных ревматоидным артритом могут развиваться диффузный интерстициальный фиброз или фиброзирующий альвеолит, облитерирующий бронхиолит, артериит легочной артерии и ее ветвей.

В классификации не представлены варианты поражения сердца при ревматоидном артрите. Конечно, поражение сердца при ревматоидном артрите редко бывает клинически значимым, однако оно бывает и включает перикардит, эндокардит, очень редко — коронарный артериит, гранулематозный аортит. Гранулематозное поражение клапанного аппарата сердца может обусловить формирование пороков сердца, причем чаще страдает митральный клапан.

В новой классификации ревматоидного артрита поражение почек представлено лишь амилоидозом: в разделе «Осложнения» есть графа «Вторичный системный амилоидоз». Конечно, амилоидоз является наиболее частой формой поражения почек при ревматоидном артрите, однако, хотя и редко (обычно у больных с высокой активностью процесса), наблюдаются мембранозный и мембранознопролиферативный гломерулонефрит.

https://t.me/medknigi

Варианты ревматоидного артрита согласно МКБ-10 представлены в **табл. 67.7**.

Цели лечения и лечебная программа при ревматоидном артрите

Лечение больных ревматоидным артритом целесообразно проводить по трехэтапной системе: стационар (ревматологическое или терапевтическое отделение) → ревматологический или терапевтический кабинет поликлиники → санаторий или реабилитационное отделение поликлиники.

Основными целями лечения больного на всех этапах являются:
- купирование воспалительного процесса (артрита и внесуставных проявлений заболевания);
- предотвращение деструкции, деформации и нарушений функции суставов;
- сохранение (улучшение) качества жизни;
- достижение и поддержание как можно более продолжительной ремиссии;
- увеличение продолжительности жизни до популяционного уровня.

Показаниями для госпитализации больного являются:
- впервые установленный диагноз ревматоидного артрита — для окончательного подтверждения диагноза, оценки прогноза, отработки адекватных мероприятий, в первую очередь базисных противовоспалительных препаратов;
- обострение ревматоидного артрита;
- развитие тяжелых системных проявлений, осложнений лекарственной терапии, присоединение интеркуррентных инфекций, выраженное обострение сопутствующих заболеваний.

Лечебная программа при ревматоидном артрите включает следующие направления.
1. Режим.
2. Лечебное питание.
3. Медикаментозное лечение:
 3.1. Нестероидные противовоспалительные препараты (неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ-2).
 3.2. Глюкокортикоидные препараты.
 3.3. Базисные противовоспалительные средства (модифицирующие течение ревматоидного артрита), в том числе биологические модификаторы иммунного ответа.
 3.4. Препараты системной энзимотерапии.
4. Внутрисуставное введение лекарственных препаратов и локальная терапия.
5. Методы экстракорпоральной терапии.
6. Лечение остеопороза и внесуставных (системных) проявлений.

Таблица 67.7. Варианты ревматоидного артрита согласно МКБ-10

Код	Вариант
M 05	Серопозитивный ревматоидный артрит
M 05.0	Синдром Фелти
M 05.1	Ревматоидная болезнь легких
M 05.2	Ревматоидный васкулит
M 05.3	Ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем
M 05.8	Другие серопозитивные ревматоидные артриты
M 05.9	Ревматоидный артрит серопозитивный неуточненный
M 06	Другие ревматоидные артриты
M 06.0	Серонегативный ревматоидный артрит
M 06.1	Болезнь Стилла у взрослых
M 06.2	Ревматоидный бурсит
M 06.3	Ревматоидный узелок
M 06.4	Воспалительная полиартропатия
M 06.8	Другие уточненные ревматоидные артриты
M 06.9	Ревматоидный артрит неуточненный

7. Снижение кардиоваскулярного риска.
8. Физиотерапевтическое лечение.
9. Лечебная физкультура, массаж, трудотерапия.
10. Санаторно-курортное лечение.
11. Хирургическое лечение.
12. Реабилитация.

Режим больного ревматоидным артритом

Режим больного ревматоидным артритом должен быть лечебно-охранительным. Необходимо избегать факторов, которые могут вызвать обострение заболевания и привести к активации воспалительного процесса (интеркуррентные вирусные и бактериальные инфекции, в том числе обострения хронических очагов носоглоточной инфекции; психоэмоциональные стрессовые ситуации; ушибы, травмы пораженных суставов). Следует отметить, что многие больные ревматоидным артритом (это относится преимущественно к лицам молодого возраста) могут одновременно страдать хронической урогенитальной инфекцией (в частности, хламидийной), и ее обострение вызывает также и обострение ревматоидного артрита. Следовательно, необходимо проводить активное лечение урогенитальной инфекции, что благопри-

https://t.me/medknigi

ятно скажется на течении ревматоидного артрита, уменьшит частоту обострений. Больные ревматоидным артритом должны быть информированы о профилактике урогенитальных инфекций.

Больные должны категорически отказаться от курения и приема алкоголя. Доказано, что курение способствует развитию и прогрессированию ревматоидного артрита. Установлена взаимосвязь между количеством выкуриваемых сигарет и выраженностью эрозивных изменений в суставах, появлением ревматоидных узелков и поражением легких (Harrison и соавт., 2001; Saag и соавт., 1997).

Больные ревматоидным артритом должны придерживаться режима физической активности, однако уровень физической активности, конечно, зависит от стадии болезни, степени функциональной недостаточности, выраженности воспалительного процесса. Наряду с этим следует отметить, что интенсивные физические нагрузки больному противопоказаны. Физическая активность, движения в суставах противодействуют развитию анкилоза в них, но не должны вызывать ухудшение функциональной способности суставов. В периоде выраженного обострения и высокой активности воспалительного процесса пораженным суставам необходимо предоставить функциональный покой.

Лечебное питание

Диета больного ревматоидным артритом должна быть сбалансирована по содержанию белков, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов. Суточная энергетическая ценность рациона зависит от массы тела больного. При избыточной массе тела диета должна быть гипокалорийной, а при сопутствующем атеросклерозе — с пониженным содержанием холестерина (не более 200 мг в сутки). В рационе всегда должны присутствовать в оптимальном количестве овощи и фрукты (300-400 г в сутки).

В последние годы большое внимание уделяется обогащению рациона больного ревматоидным артритом омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами. Установлено, что эти кислоты обладают способностью уменьшать синтез провоспалительных лейкотриенов и цитокинов (в частности, фактора некроза опухоли) и увеличивать синтез противовоспалительных простагландинов. Таким образом, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты обладают противовоспалительным действием и, следовательно, могут усиливать терапевтический эффект нестероидных и базисных противовоспалительных средств. Установлены антиаритмический и антиагрегантный эффекты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, а также их способность тормозить развитие атеросклероза и способствовать вазодилатации. Указанные свойства омега-3-полиненасыщенных жирных кислот делают целесообразным их применение также при сочетании ревматоидного артрита с ишемической болезнью сердца. Подробно об омега-3-полиненасыщенных жирных кислотах см. в главах «Лечение ишемической болезни сердца» и «Лечение атеросклероза» (том «Лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы»).

Источником омега-3-полиненасыщенных жирных кислот является морская рыба (макрель, скумбрия, форель, тунец, лосось и др.), рыбий жир. Можно применять омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в виде пищевых добавок или в виде препарата *омакор* — по 1 капсуле (1000 мг) 1 раз в день.

Представляет интерес диета, применяемая финскими ревматологами при ревматоидном артрите. Это сырая овощная диета, обогащенная лактобациллами. Из рациона исключаются продукты животного происхождения, рафинированные продукты и соль. Большая часть пищевых продуктов подвергается замачиванию, ферментированию, семена и зерна проращиваются (например, большое значение придается росткам пшеницы). В диету обязательно добавляют железо, цинк, витамины С и Е (антиоксиданты), никотиновую кислоту в оптимальных соотношениях. Наиболее удобно это сделать дополнительным приемом сбалансированных поливитаминных комплексов с микроэлементами. Рекомендуются также травяной чай и соки из фруктов и овощей (морковный, грушевый, вишневый и др.).

Л.Н.Денисов (2001) сформулировал основные требования, предъявляемые к лечебному питанию при ревматоидном артрите:

- полное обеспечение организма больного пищевыми веществами;
- содержание в рационе физиологического количества белка со сбалансированным аминокислотным составом;
- уменьшение содержания легкоусваивающихся и рафинированных углеводов;
- уменьшение общего количества жира в диете за счет животного жира (соотношение животного и растительного жира — 1,2:1);
- обеспечение поступления с пищей оптимального количества витаминов, особенно Е и С, обладающих антиоксидантным эффектом;
- включение в рацион специализированных продуктов (энпитов), обогащенных белком и железом;
- уменьшение потребления поваренной соли;

- максимальное снижение количества экстрактивных веществ в рационе;
- обеспечение частого, дробного питания (прием пищи небольшими порциями 5-6 раз сутки).

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение является основным направлением в лечебной программе при ревматоидном артрите.

Лекарственные средства для лечения ревматоидного артрита можно классифицировать следующим образом:
- нестероидные противовоспалительные препараты и аналгетики;
- глюкокортикостероиды;
- базисные (болезнь-модифицирующие) противовоспалительные средства;
- системная энзимотерапия.

Нестероидные противовоспалительные средства

Как показали исследования, выполненные с позиций доказательной медицины, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) дают хороший симптоматический (обезболивающий) эффект, но не влияют на прогрессирование деструкции суставов.

Механизм действия НПВП многогранен, но ведущим является подавление активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), с чем связаны как клиническая эффективность, так и токсичность этой группы лекарственных средств. Циклооксигеназа – это фермент, регулирующий образование из арахидоновой кислоты простагландинов, простациклина и тромбоксана. Известны три основных изоформы циклооксигеназы – ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3.

ЦОГ-1 является конституциональной, «структурной», т.е. постоянно синтезируемой изоформой фермента в физиологических условиях. Она присутствует в большинстве тканей организма, в том числе в желудочно-кишечном тракте, почках, эндотелии, тромбоцитах. Под влиянием ЦОГ-1 из арахидоновой кислоты, образовавшейся в клеточных мембранах из фосфолипидов, синтезируются простагландины, оказывающие защитное влияние на желудочно-кишечный тракт и участвующие в регуляции функций желудка и почек, а также простациклин (угнетает агрегацию тромбоцитов и обладает вазодилатирующим действием) и тромбоксан (стимулирует агрегацию тромбоцитов и проявляет сосудосуживающий эффект).

Важнейшим аспектом функционирования ЦОГ-1 является образование под влиянием этого изофермента простагландинов, модулирующих функциональную активность желудочно-кишечного тракта. Установлено, что простагландины G, A, I_2 тормозят желудочную секрецию (ночную и стимулированную едой, гистамином, гастрином, кофеином и др. веществами), при этом одновременно снижается продукция соляной кислоты, пепсина, активируется выделение в просвет тонкой кишки воды, электролитов, что способствует ее перистальтике.

Простагландины (в частности E_2) *также повышают резистентность слизистой оболочки желудка* к повреждающему воздействию различных агрессивных факторов (этанол, растворы концентрированных кислот и щелочей и др.), т.е. оказывают гастроцитопротективный эффект.

Под влиянием простагландина E_2 ингибируется секреция соляной кислоты в желудке, увеличивается количество защитной слизи, стимулируется секреция бикарбонатов за счет активации натриевого насоса. Кроме того, еще одним механизмом гастроцитопротекторного действия простагландинов является сосудистый механизм, обусловленный синтезом эндотелиоцитами сосудистого русла слизистой оболочки желудка простациклина, который уменьшает агрегацию тромбоцитов, расширяет сосуды микроциркуляторного русла и обеспечивает адекватный кровоток.

Простагландины, вырабатывающиеся под влиянием изофермента ЦОГ-1, поддерживают также нормальный кровоток в капиллярах клубочков почек.

ЦОГ-2 существует в двух формах – конституциональной и индуктивной. Индуктивная (индуцированная) форма изофермента ЦОГ-2 экспрессируется прежде всего в воспаленных тканях под влиянием медиаторов и цитокинов, обладающих провоспалительным и пролиферативным эффектами. В небольшом количестве ЦОГ-2 обнаруживается в качестве «структурного» (конституционального) фермента только в отдельных органах (головной мозг, поджелудочная железа, почки, кости, репродуктивная система у женщин) и играет большую роль в функционировании этих органов, а также в процессах адаптации и в заживлении ран.

Важно отметить, что клетки эндотелия могут экспрессировать две изоформы циклооксигеназы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. McAdam и соавт. (1999) на основании результатов своих исследований сделали вывод, что в нормальных условиях в клетках эндотелия неповрежденных сосудов индуцируется

https://t.me/medknigi

Таблица 67.8. Длительность действия и суточные дозы НПВП

Нестероидный противовоспалительный препарат	Длительность действия	Суточная доза, мг
Ацетилсалициловая кислота	4-6 ч	3000-4000 мг
Диклофенак	8-12 ч	75-150 мг в 2-3 приема
Ибупрофен	6-8 ч	1200-2400 мг в 3 приема
Индометацин	6-12 ч	75-150 мг в 3 приема
Кетопрофен	6-12 ч	100-300 мг в 2 приема
Лорноксикам	12 ч	16 мг в 2 приема
Мелоксикам	24 ч	7,5-15 мг в 1-2 приема
Напроксен	12 ч	500-1000 мг в 2 приема
Набуметон	24 ч	1000 мг в 1 прием
Нимесулид	12 ч	200-400 мг в 2 приема
Пироксикам	24 ч	10-20 мг в 1 прием
Флурбипрофен	6-8 ч	200-300 мг в 3 приема
Целекоксиб	12-24 ч	200-400 мг в 2 приема
Рофекоксиб	24 ч	12,5-50 мг в 1 прием
Эторококсиб (аркоксия)	24 ч	60-90 мг в 1 прием

синтез ЦОГ-2, эта изоформа циклооксигеназы участвует в синтезе простациклина и, следовательно, определяет уровень его содержания в организме. Фактором, стимулирующим активацию экспрессии ЦОГ-2 эндотелием, является ламинарный ток крови.

Таким образом, изофермент ЦОГ-2 является, прежде всего, индуцибельным, синтез ЦОГ-2 запускается под влиянием биологически активных веществ, стимулирующих воспалительную реакцию (цитокинов, эндотоксинов, иммунных комплексов, митогенов и др.). В свою очередь, под влиянием ЦОГ-2 из арахидоновой кислоты синтезируются провоспалительные простагландины, вызывающие и поддерживающие местные и общие воспалительные реакции (повышение температуры тела, формирование отека и других признаков воспаления, появление боли).

Индуктивная форма ЦОГ-2 также принимает участие в развитии болезни Альцгеймера и рака кишечника.

ЦОГ-3 экспрессируется преимущественно в коре головного мозга, в сердце, аорте. Предполагается, что ЦОГ-3 также имеет конститутивную и индуктивную (индуцибельную) формы (Warner, Mitchell, 2002). В физиологических условиях ЦОГ-3 принимает участие в регуляции синтеза простациклина, в патологических условиях играет роль в развитии лихорадочной реакции и болевого синдрома. Однако окончательное значение ЦОГ-3 в организме человека остается невыясненным.

Из приведенных выше сведений следует, что основной механизм противовоспалительного действия НПВП заключается прежде всего в ингибировании изофермента ЦОГ-2, экспрессируемого в воспаленных тканях. Подавление активности ЦОГ-2 нарушает синтез провоспалительных простагландинов и обусловливает противовоспалительный, обезболивающий и жаропонижающий эффекты.

Кроме того, нестероидные противовоспалительные препараты имеют также и *дополнительные механизмы противовоспалительного действия*:

- инактивация нуклеарного фактора транскрипции NF-kB, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов;
- активация рецепторов, стимулирующих пролифератор пероксисом (PPARs-рецепторы);
- подавление функции нейтрофилов и взаимодействия лейкоцитов с эндотелиальными клетками.

Важным аспектом действия НПВП является подавление пролиферации и индукция апоптоза опухолевых клеток.

В настоящее время обсуждаются центральные механизмы аналгетического действия НПВП. Ранее их обезболивающий эффект объясняли преимущественно подавлением активности брадикинина и фактора некроза опухоли-α. Однако в последние годы сформировалось представление о том, что этот эффект реализуется через центральную нервную систему, в частности, через эндо-

https://t.me/medknigi

Таблица 67.9. Классификация НПВП по избирательности (селективности) действия в отношении изоформ циклооксигеназы

Ингибиторы ЦОГ	Препараты
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	• коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб) • другие (мелоксикам, нимесулид, этодолак)
Селективные ингибиторы ЦОГ-3	• парацетамол (ацетаминофен) • метамизол (аналгин)
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	• низкие дозы аспирина (блокируют агрегацию тромбоцитов, но не обладают противовоспалительной и аналгетической активностью)
Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	• остальные НПВП

генные опиоиды и каннабиноиды. Как указывают А.М.Балашов и И.Е.Шахбазян (2005), НПВП способны облегчать функционирование эндогенной опиоидной системы в головном мозге, вызывая при длительном применении гиперсенситизацию опиоидных рецепторов.

В регуляции восприятия боли принимают участие липиды семейства эйкозаноидов, являющиеся эндогенными каннабиноидами, т.е. эндогенными аналогами действующего начала препаратов конопли. К основным эндогенным каннабиноидам относятся анадамид (N-арахидонилэтаноламид (AEA) и N-пальмитоилэтаноламид (PEA), активирующие соответственно CB1 и CB2 подтипы каннабиноидных рецепторов.

Анадамид и PEA синтезируются в головном мозге из N-ацилфосфатидилэтаноламина. Существует предположение, что эндогенные каннабиноиды AEA и PEA могут индуцировать экспрессию ЦОГ-2 и усиливать синтез простагландина E_2 в головном мозге. Не исключено, что нестероидные противовоспалительные препараты могут каким-то образом влиять на эндогенную каннабиноидную систему.

В литературе последних лет обсуждается также возможная связь обезболивающего действия нестероидных противовоспалительных препаратов с усилением под их влиянием экспрессии фермента индуцируемой синтетазы NO и, соответственно синтеза самого NO.

Длительность действия и суточные дозы НПВП представлены в **табл. 67.8** (с. 1037).

В табл. 67.9 представлена классификация НПВП по избирательности (селективности) действия в отношении изоформ циклооксигеназы.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2, в отличие от неселективных, в значительно меньшей мере проявляют побочные эффекты, в частности, гастроцитотоксическое влияние. Эта особенность нестероидных противовоспалительных препаратов, являющихся селективными ингибиторами ЦОГ-2, обусловлена тем, что они практически не ингибируют активность конститутивной ЦОГ-1 и, следовательно, не нарушают синтез простагландинов, оказывающих протективное действие на слизистую желудочно-кишечного тракта и почки Однако следует учесть, что прием селективных НПВП в больших «супратерапевтических» дозах приводит к утрате их селективного влияния на ЦОГ-2.

Принято считать, что в общей популяции больных ревматоидным артритом нестероидные противовоспалительные препараты не различаются между собой по эффективности, а уменьшение выраженности боли и признаков воспаления по стандартизированным критериям отмечается у 70% пациентов (Е.Л.Насонов, Л.Б.Лазебник, Ю.Н.Беленков и соавт., 2006). Не существует четких различий по эффективности между неселективными и селективными НПВП.

Однако Г.Я.Шварц (2002), оценивая собственно противовоспалительную активность, среди традиционных НПВП предлагает выделять следующие *основные группы*:

- высокоактивные (диклофенак натрий, флюрбипрофен, пироксикам, индометацин, пирпрофен);
- активные (бутадион, кетопрофен, напроксен);
- умеренно активные (ибупрофен, ацетилсалициловая кислота);
- аналгетики-антипиретики (аналгин, амидопирин).

Следует отметить, что бутадион, аналгин, амидопирин в настоящее время применяются в лечении ревматоидного артрита редко в связи с выраженными побочными эффектами, в частности, агранулоцитозом, тромбоцитопенией. И все же при резко выраженном болевом синдроме, не

купируемом нестероидными противовоспалительными средствами, допустимо периодическое, но не многократное применение аналгина.

Производные салициловой кислоты

Производные салициловой кислоты применяются с 1876 г.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) — выпускается в таблетках по 0,5 г, назначается по 1 г 4 раза в день после еды. В редких случаях можно повысить суточную дозу до 5-6 г, однако такие дозы значительно хуже переносятся больными.

Побочные действия: эрозивные гастриты, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кожные сыпи (полиморфная эритема, скарлатиноподобная эритродермия, узелковые и буллезные сыпи, синдром Лайелла), крапивница, отек Квинке, бронхиальная астма (в связи с усилением синтеза простагландинов и лейкотриенов, вызывающих бронхоспазм), в некоторых случаях тромбоцитопения.

У больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах возможно развитие острого внутрисосудистого гемолиза и острой почечной недостаточности. У некоторых больных могут быть снижение слуха, головокружение.

При запивании аспирина молоком, содовой водой, щелочными минеральными водами отрицательное влияние на желудок снижается, но при этом существенно уменьшается скорость всасывания аспирина и увеличивается скорость выведения салицилатов с мочой, что снижает концентрацию препарата в крови.

Существуют лекарственные формы аспирина в виде таблеток, покрытых специальной оболочкой и растворяющихся благодаря этому в кишечнике, а не в желудке и вследствие этого значительно реже повреждающие желудок.

К этим формам аспирина относятся:

- полокард (таблетки по 75 и 100 мг);
- аспирин-кардио (таблетки по 100 и 300 мг);
- тромбо АСС (таблетки по 50 и 100 мг).

В состав препарата кардиомагнил входят аспирин (75 мг) и магния гидроксид (15,20 мг), таблетка кардиомагнила-форте содержит 150 мг аспирина и 30,39 мг магния гидроксида. Включенный в состав магния гидроксид обусловливает гастропротекторный эффект.

Следует указать, что данные формы аспирина применяются преимущественно в кардиологической практике в качестве антиагрегантов. Конечно, их можно применять для лечения ревматоидного артрита, но при этом создаются определенные неудобства: для достижения суточной дозы аспирина требуется принимать большое количество таблеток.

Аспизоль — форма ацетилсалициловой кислоты для внутривенного и внутримышечного введения. В 1 флаконе с сухим веществом содержится 0,9 г DL-лизинмоноацетилсалицилата, что соответствует 0,5 г ацетилсалициловой кислоты и 0,1 г аминоуксусной кислоты. Сухое вещество флакона растворяется в 5 мл воды для инъекций и вводится внутримышечно или внутривенно очень медленно 1-3 раза в день. Аспизоль применяется обычно для купирования сильных болей в суставах.

Аспирин-С — 1 шипучая таблетка содержит 400 мг ацетилсалициловой кислоты и 240 мг витамина С. Добавление витамина С улучшает переносимость аспирина, уменьшает отрицательное влияние на желудок. Суточные дозы при РА те же, что и для аспирина.

Для лечения РА можно применять также *неацетилированные салицилаты.* Это натрия салицилат — 3-4 г в сутки; салициламид — 3-4 г в сутки; долобид — 1,5 г в сутки (принимается в 2 приема); трилисат — 5 г в сутки (принимается в 2 приема); дисалид — 4,5 г в сутки (принимается в 2 приема). Эти препараты не менее эффективны, чем аспирин, реже вызывают гастропатию, бронхоспазм, почти не влияют на функцию тромбоцитов и почечный кровоток. Натрия салицилат всасывается быстрее, чем ацетилсалициловая кислота, салициламид лучше переносится и реже вызывает диспепсические явления по сравнению с аспирином.

Производные салициловой кислоты противопоказаны при язве желудка, двенадцатиперстной кишки, эрозивных гастритах, бронхиальной астме, геморрагических диатезах, тромбоцитопениях. Регулярное лечение ревматоидного артрита ацетилсалициловой кислотой сейчас почти не проводится.

Производные индолуксусной кислоты

Индометацин (индоцид, метиндол, интебан, амуно) — высокоэффективный противовоспалительный, жаропонижающий, аналгетический препарат.

Формы выпуска: драже по 0,025 г, капсулы по 0,025 г, свечи по 0,1 г, форма ретард (продленного действия) по 0,075 г, таблетки по 0,025 г, покрытые оболочкой, кишечнорастворимые, мазь (метиндоловая, индометациновая).

Суточная доза составляет 75-150 мг (т.е. 1-2 таблетки или капсулы 3 раза в день до получения эффекта), в дальнейшем переходят на поддерживающую дозу 75 мг в сутки.

https://t.me/medknigi

Препарат продленного действия метиндол-ретард назначают по 1-2 таблетки 1 раз в день. При плохой переносимости препарата внутрь применяют индометациновые свечи по 1 свече в задний проход 1-2 раза в день. Кишечнорастворимая форма (таблетки, покрытые защитной оболочкой) меньше повреждает желудок.

Побочные действия индометацина (наблюдаются у 18-20% больных):

- со стороны ЖКТ – боли в эпигастрии, тошнота, отсутствие аппетита, понос, развитие острой язвы желудка, эрозивного гастрита, желудочно-кишечное кровотечение;
- со стороны ЦНС – головная боль, головокружение, обморочные состояния, сонливость, спутанность сознания и мыслей, депрессия и судороги;
- реакция повышенной чувствительности к индометацину (сыпь, крапивница, кожный зуд, выпадение волос, одышка, описаны астматические приступы – бронхиальная астма обусловлена торможением синтеза PgE и увеличением $PgE_{2\alpha}$ и лейкотриенов);
- снижение функции почек;
- со стороны глаз – помутнение роговицы, изменение полей зрения и зрачка;
- изменения крови – лейкопения, редко – гипопластическая анемия.

Противопоказания к применению индометацина:

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- бронхиальная астма;
- паркинсонизм, эпилепсия, психические нарушения;
- повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте;
- беременность, кормление грудью.

Сулиндак (клинорил) – инденовое производное индометацина. Особенностью этого НПВС является хорошая переносимость. Препарат выводится из организма в основном почками (преимущественно в натриевой конъюгированной форме) в неактивном виде, поэтому считается, что он в меньшей степени влияет на их функцию, чем другие НПВС.

Препарат обладает удовлетворительной переносимостью, назначается в суточной дозе 400 мг (редко 600 мг) в 3 приема после еды, можно в 2 приема. Выпускается в таблетках по 100 и 200 мг.

Этодолак (эльдерин) – выпускается в таблетках по 0,2 г и таблетках форте по 0,3 г. Применяется внутрь по 0,2 г 2 раза в сутки или по 0,3 г 2 раза в день. Максимальная суточная доза 1200 мг. Побочные эффекты те же, что у индометацина.

Производные антраниловой кислоты

Флуфенамовая кислота – назначается по 600 мг в сутки (по 0,2 г 3 раза в день).

Мефенамовая кислота – выпускается в таблетках по 0,25 и 0,5 г, принимается внутрь по 0,25-0,5 г 3 раза в день.

Препарат хорошо переносится (иногда его назначают при плохой переносимости салицилатов), однако может вызвать тошноту, рвоту, боли в брюшной полости, понос. Целесообразно принимать после еды и запивать молоком.

Нифлумовая кислота – препарат близок к мефенамовой кислоте, назначается по 0,25 г (по 1 капсуле) 3 раза в день после еды.

Толфенамовая кислота (клотам) – выпускается в капсулах по 100 мг, суточная доза составляет 400-600 мг.

Препараты антраниловой кислоты обладают слабым противовоспалительным и обезболивающим действием, поэтому в настоящее время в ревматологии они применяются редко.

Наиболее часто встречающиеся побочные действия препаратов этой группы: понос, тошнота, рвота, кожные сыпи, нестойкая лейкопения.

Производные пропионовой кислоты

Ибупрофен (бруфен, нурофен) – обладает хорошим аналгетическим эффектом и минимальными противовоспалительными свойствами. Для него характерна хорошая переносимость, отсутствие симптомов раздражения ЖКТ даже при длительном применении. Ибупрофен выпускается в драже по 200 мг, назначается по 200 мг 4-5 раз в день, однако в последние годы показано, что более адекватной разовой дозой является 400 мг, а средней суточной – 1200 мг, допускается максимальная суточная доза 2400 мг. В последние годы появились капсулы ретард по 0,3 и 0,8 г, таблетки по 0,4 и 0,6 г.

У некоторых больных возможны диспепсические явления. Препарат противопоказан при язвенной болезни, БА, язвенном колите.

Кетопрофен (кетонал) – выпускается в капсулах по 50 и 100 мг. Назначается по 1 капсуле 2-3 раза в день.

Побочные действия и противопоказания те же, что у ибупрофена.

Продленные формы препарата – таблетки и капсулы по 0,2 г (принимают по 1 в день) и *кетонал ретард* в таблетках по 0,15 г (принимают по 1 таблетке 2 раза в день).

Флурбипрофен (флугалин) – выпускается в таблетках по 50 и 100 мг, в капсулах ретард (прод-

https://t.me/medknigi

ленного действия) по 200 мг и в свечах по 100 мг. Оказывает выраженное противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие.

Препарат принимают внутрь в суточной дозе 150-200 мг, разделив на 3-4 приема. У больных с выраженным обострением заболевания суточную дозу можно повысить до 300 мг, разделив на 3-4 приема. Ретардную форму принимают по 1 капсуле в день, свечи – ректально по свече 3 раза в день.

Возможны побочные действия: тошнота, боли в эпигастрии, головная боль. Флурбипрофен противопоказан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Напроксен (напросин, норитис) – выпускается в таблетках по 0,25; 0,5; 0,375; 0,125 г и в свечах по 0,25 и 0,5 г. Препарат оказывает преимущественно аналгетическое действие и отличается хорошей переносимостью. По сравнению с вольтареном и ортофеном, противовоспалительный эффект напроксена менее выражен. Период полувыведения препарата составляет 12 ч, поэтому его можно применять 2 раза в сутки.

Опыт Института ревматологии показал, что при лечении ревматоидного артрита адекватная суточная доза напроксена составляет 750 мг. Назначение более высоких доз обычно не приводит к большему лечебному эффекту. 500 мг препарата целесообразно принимать за 1 ч до наступления пика болевого синдрома, а 250 мг – через 12 ч после первой дозы. Иногда приходится повысить суточную дозу до 1750 мг (максимальная суточная доза).

Препарат используют как в виде таблеток по 0,25 г, так и в виде комбинации таблеток и свечей по 0,5 г.

Напроксен не рекомендуется при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Апранакс (натриевая соль напроксена) – выпускается в таблетках по 275 и 550 мг. После приема внутрь всасывается быстрее, чем напроксен. Это обусловлено тем, что препарат растворяется в желудочном соке и сразу осаждается в виде очень мелких частиц напроксена. В общий кровоток препарат поступает в большей концентрации и быстрее, чем обычный напроксен.

После приема апранакса до еды пик концентрации напроксена создается в крови через час (после еды – через 2 ч). Благодаря этому лечебный эффект наступает быстро. Средний период полувыведения препарата составляет 13 ч, что позволяет применять его 2 раза в сутки.

Суточная доза препарата составляет 550-1100 мг (в 2 приема утром и вечером). При длительном лечении дозу можно уменьшить или увеличить, например, до 1650 мг в сутки на ограниченный период времени.

Переносимость препарата удовлетворительная, однако возможны те же побочные явления, что и у других НПВС, прежде всего гастропатия.

Сургам (тиопрофеновая кислота) – выпускается в таблетках по 300 мг, назначается по 1 таблетке 2 раза в день, обладает выраженным противовоспалительным и болеутоляющим эффектом, сравнимым с таковым у индометацина.

Переносимость препарата удовлетворительная, возможны диспепсические явления, кожные реакции.

Противопоказания те же, что и у других НПВС: язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, индивидуальная непереносимость.

Ренгазил (пирирофен) – выпускается в капсулах по 0,4 г, в ампулах (в 1 ампуле содержится 0,4 г активного вещества), в свечах по 0,6 г. По лечебному противовоспалительному и болеутоляющему эффекту превосходит ибупрофен, сравним с напроксеном и флугалином.

Суточная доза – 1200 мг (в 3 приема) в течение 2-3 недель; затем суточную дозу можно снизить до 800 мг.

Фенопрофен (фенопрон, налфон) – назначается в суточной дозе 3200 мг в 3 приема.

Фенбуфен (ледерлен) – назначается в суточной дозе 900 мг в 2 приема.

Производные фенилуксусной кислоты

Диклофенак-натрий (вольтарен, ортофен, наклофен) – выпускается в таблетках по 0,025 и 0,05 г, в таблетках, покрытых защитной оболочкой и растворимых в кишечнике по 0,025 и 0,05 г, в таблетках длительного действия (ретард) по 0,1 г, в свечах с содержанием в них лекарства 0,05 и 0,1 г, в ампулах по 3 мл с содержанием вещества 0,075 г, в виде мазей, гелей.

Средняя суточная доза препарата – 75-100 мг, при необходимости она увеличивается до максимальной – 150 мг.

Препарат стойко и сильно подавляет синтез провоспалительных простагландинов.

Диклофенак-натрий имеет особенности:

- дольше и в более высокой концентрации находится в синовиальной жидкости и в синовиальной ткани, чем в крови; оказывает выраженное противовоспалительное и болеутоляющее действие при РА;
- выпускается также в таблетках с устойчивым к действию желудочного сока покрытием (этим объясняется его слабое раздражающее действие

https://t.me/medknigi

на слизистую оболочку желудка); всасывание активного препарата начинается только в двенадцатиперстной кишке, но уже через 30 мин. достигается максимальный уровень его в плазме;

- влияние на ЖКТ менее выражено;
- по противовоспалительному действию превосходит индометацин.

В редких случаях при лечении диклофенак-натрием возможно развитие гастропатии (боли в эпигастрии, тошнота), головных болей, головокружений. Не рекомендуется применять препарат при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Диклофенак-натрий нельзя сочетать с ацетилсалициловой кислотой, так как последняя снижает содержание вольтарена в плазме крови на 30%.

Вольтарен-ретард — диклофенак-натрий продленного действия, в 1 таблетке содержит 100 мг препарата, применяется 1 раз в сутки.

Диклофенак/мизопростол — комбинированный лекарственный препарат, содержащий в 1 таблетке 50 мг диклофенака и 200 мкг мизопростола или 75 мг диклофенака и 200 мкг мизопростола. Входящий в состав препарата мизопростол является синтетическим аналогом PgE_1, ингибирует базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты в желудке, способствует образованию дуоденального бикарбоната, улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудка. Эти свойства мизопростола защищают слизистую оболочку желудка от повреждающего влияния диклофенака. Препарат принимается внутрь по 50-75 мг 2-3 раза в сутки.

Ацеклофенак (аэртал) — производное фенилуксусной кислоты; по структуре близок к диклофенаку, обладает высокой степенью связывания с белком (99%). При приеме внутрь быстро и полностью абсорбируется и достигает максимальной концентрации в крови через 1,5-2 часа. Ацеклофенак метаболизируется в печени в 4'-гидроксиацеклофенак, диклофенак и в другие метаболиты. Период полувыведения составляет около 4 часов, препарат выделяется преимущественно почками. Ацеклофенак не взаимодействует с метотрексатом, циклоспорином, дигоксином, антикоагулянтами, диуретиками и антибиотиками.

Ацеклофенак и его метаболит 4'-гидроксиацеклофенак преимущественно ингибирует циклооксигеназу-2 и в меньшей степени — циклооксигеназу-1. Другой метаболит ацеклофенака диклофенак угнетает в одинаковой мере циклооксигеназу-1 и 2. В целом при приеме ацеклофенака соотношение ЦОГ-2 к ЦОГ-1 оказывается более высоким, чем у других нестероидных противовоспалительных препаратов, в связи с чем ацеклофенак значительно реже повреждает желудочно-кишечный тракт.

Установлены также важные особенности терапевтического действия ацеклофенака, отличающие его от других нестероидных противовоспалительных препаратов. Ацеклофенак стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты в хряще сустава, то есть обладает хондропротективным эффектом. В эксперименте доказано, что ацеклофенак супрессирует интерлейкин-1-опосредованную продукцию металлопротеиназ, повреждающих хрящ. Ингибирование металлопротеиназ способствует синтезу протеогликанов хондроцитами. Метаболит ацеклофенака 4'-гидроксиацеклофенак, кроме того, тормозит пролиферацию синовицитов. Ацеклофенак (аэртал) выпускается в таблетках по 0,1 г; применяется 1 раз в день по 0,1-0,2 г.

Оксикамы

Пироксикам — является бензотиазиновым производным, обладает активным противовоспалительным действием, период полувыведения составляет около 36-45 ч, это обусловливает длительность действия препарата и возможность приема его 1 раз в день.

Пироксикам выпускается по 10 мг в таблетках и капсулах, принимают по 10-20 мг 1 раз в день, суточную дозу можно увеличить до 40 мг.

Переносимость препарата удовлетворительная, однако у некоторых больных возможны побочные действия, такие же, как у других НПВС. Противопоказания те же, что у индометацина и других НПВС. При сочетании приема пироксикама с ацетилсалициловой кислотой уровень пироксикама в плазме крови снижается.

Роксикам — аналогичен пироксикаму.

Теноксикам — близок к пироксикаму, но период полувыведения препарата составляет 60-75 ч, т.е. теноксикам действует более длительно, чем роксикам и пироксикам. Препарат хорошо и быстро проникает в синовиальную жидкость. По противовоспалительному эффекту равен вольтарену или превосходит его.

Назначается по 20 мг 1 раз в день. Допускается доза 40 мг 1 раз в день.

Лорноксикам (ксефокам) — выпускается в таблетках по 4 и 8 мг и в ампулах, содержащих 8 мг лиофилизированного порошка для внутримышечных инъекций. Применяется внутрь по 4-8 мг 2-3 раза в день перед едой или внутримышечно по 8 мг 1-2 раза в сутки. Обладает выраженным болеутоляющим эффектом.

Производные хиназолонов

Производные хиназолонов – новая группа НПВС. Сюда относятся *проквазон* и *флупроквазон*, которые быстро всасываются уже в полости рта и ЖКТ.

Препараты назначаются в дозе 300 мг 3 раза в день, что соответствует по эффективности 75 мг индометацина, 500 мг напроксена, 1200 мг ибупрофена.

Селективные и преимущественные ингибиторы ЦОГ-2

Противовоспалительная активность НПВП связана с ингибированием активности изофермента циклооксигеназы-2, регулирующей синтез провоспалительных простагландинов. Токсичность НПВП обусловлена подавлением активности ЦОГ-1 и, следовательно, синтеза цитопротективных простагландинов.

В настоящее время синтезированы нестероидные противовоспалительные препараты, селективно блокирующие изофермент ЦОГ-2, почти не подавляющие активность ЦОГ-1 и значительно реже оказывающие цитотоксическое влияние, в частности, на желудочно-кишечный тракт, печень и почки.

К селективным и преимущественным ингибиторам ЦОГ-2 относятся:

- коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб, думиракоксиб) – селективные ингибиторы ЦОГ-2;
- другие нестероидные противовоспалительные препараты (нимесулид, мелоксикам, этодолак, набуметон) – преимущественные ингибиторы ЦОГ-2.

Нимесулид (нимесил, нимулид) – выпускается в таблетках по 0,1 г; в гранулах для приготовления суспензии для приема внутрь по 100 мг. Установлены следующие особенности механизма действия нимесулида:

- нарушение экспрессии гена ЦОГ-2, преимущественное ингибирование ЦОГ-2 и выраженное противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие;
- угнетение активности фосфодиэстеразы IV и металлопротеаз хрящевой ткани без нарушения метаболизма хряща;
- подавление факторов активации тромбоцитов и некроза опухоли-альфа;
- иммуномодулирующее и спазмолитическое действие.

Нимесулид применяется внутрь в таблетках по 0,1 г 2 раза в день или в гранулах по 0,1 г (по 1 пакетику) 2 раза в день (содержимое пакетика растворяется в 1/2 стакана кипяченой воды) после еды. При растворении в горячей воде активность гранул нимесулида снижается.

Мелоксикам (мелокс, мовалис) – выпускается в таблетках по 7,5 и 15 мг. Обладает теми же свойствами, что нимесулид. Применяется внутрь по 7,5-15 мг 1 раз в день во время еды. Кроме того, мелоксикам можно применять ректально в виде свечей (1 свеча содержит 15 мг лекарственного средства) 1 раз в сутки.

Мовалис выпускается также в ампулах по 1,5 мл (1 ампула содержит 15 мг мелоксикама), применяется внутримышечно по 1,5 мл 1 раз в день.

Набуметон – препарат подавляет активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, но, как указывает Е.Л.Насонов (2005), в значительно большей мере – ЦОГ-2, поэтому можно говорить о частичной селективности набуметона. Выпускается в таблетках по 0,1 г. Применяется внутрь по 0,1 г 1 раз в сутки.

Этодолак – нестероидный противовоспалительный препарат, подавляющий активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 с преимущественным влиянием на ЦОГ-2. Выпускается в таблетках по 0,2 г и в таблетках форте по 0,3 г. Применяется внутрь по 0,2 г 2 раза в сутки. Максимальная разовая доза 0,4 г, максимальная суточная доза 1,2 г.

Коксибы – группа нестероидных противовоспалительных препаратов, обладающих высокой селективной ингибирующей активностью по отношению к ЦОГ-2. К коксибам относится большое количество препаратов (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб, люмиракоксиб, деракоксиб, тиракоксиб, цимикоксиб), но в клинической практике чаще всего применяется *целекоксиб* (целебрекс) и *эторикоксиб*. Целекоксиб выпускается в капсулах по 0,1 и 0,2 г, применяется внутрь по 0,1 г 1-2 раза в сутки, максимальная разовая доза 0,2 г, максимальная суточная доза 0,4 г.

Эторикоксиб (аркоксиа) является селективным ингибитором ЦОГ-2 и выпускается в таблетках по 30, 60, 90 и 120 мг. Назначается взрослым и подросткам старше 16 лет. При остеоартрозе применяется в дозе 30 мг 1 раз в день, при необходимости дозу повышают до 60 мг в сутки. При ревматоидном артрите доза составляет 90 мг в сутки. Аркоксиа является первым новым нестероидным противовоспалительным препаратом, который также показан при остром подагрическом артрите и применяется в дозе 120 мг в сутки (эту дозу принимают не более 3 суток).

Аркоксиа является одним из самых быстродействующих НПВП, облегчение боли наступает уже через 24 минуты, длительность действия – до 24

Таблица 67.10. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов (Е.Л.Насонов и соавт., 2006)

Побочные эффекты	Частота, %	Комментарий
Желудочно-кишечные		
Субъективные симптомы (тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запоры, изжога, боли в эпигастрии)	10-50	Чаще наблюдаются при длительном приеме НПВП и являются частой причиной прекращения лечения в первые месяцы применения. У 1/2 больных субъективных проявлений нет даже при желудочном кровотечении
Поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (геморрагии, эрозии, язвы – НПВП-гастропатия)	15-50	Преимущественная локализация – желудок
Тяжелые осложнения: - прободение - перфорация - кровотечение	1-4 пациента в год	Частота различается в зависимости от наличия факторов риска
Поражение кишечника	1-5	Возможная причина анемии
Поражение печени	1-5	Клиническое значение умеренного повышения печеночных ферментов не ясно
Поражение пищевода	<1	
Почечные		Наиболее часто связаны с индометацином
- нарушение клубочковой фильтрации - повышение АД	1-5	
- сосочковый некроз	<1	
- интерстициальный нефрит	<1	
Сердечно-сосудистые - риск тромбозов - декомпенсация сердечной недостаточности	1-5	Ингибиторы ЦОГ-2 в очень высоких дозах, чаще индометацин
Неврологические	1-5	Наиболее часто индометацин, ибупрофен, кетопрофен, напроксен
- головные боли	<1	
- асептический менингит	<0,01	
Кожные - зуд, сыпь	<1	
Гематологические - агранулоцитоз	<1	Наиболее часто фенилбутазон, очень редко индометацин
Гиперчувствительность	<1	Наиболее часто аспирин (бронхиальная астма, крапивница, пневмонит)
Другие		
-ототоксичность	<1	
- бесплодие у женщин	<1	
- стоматит, сиалоаденит, кардит, васкулит, панкреатит	<1	
- сульфонамидная аллергия	<1	Целекоксиб (назначение препарата противопоказано)
- бронхоспазм	<1	Селективные НПВП реже, чем аспирин и неселективные НПВП
- острая задержка мочи	?	2-кратное увеличение риска у мужчин

https://t.me/medknigi

часов. Аркоксиа отличается хорошим профилем переносимости, очень редкими побочными гастроэнтерологическими проявлениями.

О возможных побочных эффектах коксибов, в частности об их влиянии на сердечно-сосудистую систему, см. с. 1050.

Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов

Наиболее частыми и значимыми побочными эффектами НПВП (табл. 67.10) являются поражения органов пищеварения (желудочная диспепсия, гастропатия, энтеропатия, гепатопатия) и сердечно-сосудистой системы.

НПВП-гастропатия

НПВП-гастропатия – это патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и характеризующаяся повреждением слизистой оболочки (развитием эрозий, язв и их осложнениями – кровотечением, перфорацей и нарушением проходимости желудочно-кишечного тракта) (Е.Л.Насонов и соавт., 2006).

Единых эпидемиологических данных НПВП-гастропатии нет. Freston и соавт. (1995), А.А.Шептулин (2006) указывают, что НПВП-индуцированная гастропатия констатируется у 14-50% больных, принимающих НПВП как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими лекарственными средствами. Прием НПВП увеличивает риск развития желудочно-кишечного кровотечения и перфорации язвы более чем в 4 раза (Garsia Rodrigues, 1994; Laporte и соавт., 2004). По данным Fries и соавт. (2004), желудочно-кишечные кровотечения и перфорация возникают у 1 из 100 пациентов, получающих регулярно НПВП. Согласно данным института ревматологии РАМН (1996-2004 гг.), язвы желудка или двенадцатиперстной кишки при проведении ФГДС были выявлены у 12,9% больных различными ревматическими заболеваниями, принимавщих НПВП.

Подробно механизм развития НПВП-гастропатии описан в руководстве «Лечение заболеваний органов пищеварения». Здесь лишь подчеркнем, что ведущую роль играет блокада ЦОГ-1 и нарушение вследствие этого синтеза гастроцитопротективных простагландинов, что способствует реализации повреждающего действия на слизистую оболочку желудка факторов агрессии – соляной кислоты и пепсина.

Дополнительными факторами патогенеза НПВП-гастропатий являются нарушение функции митохондрий эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, ухудшение ее капиллярного кровотока, усиление клеточного апоптоза (запрограммированной клеточной смерти), нарушение процессов репарации слизистой оболочки желудка.

В настоящее время активно изучается взаимоотношение НПВП-гастропатии и инфекции H.pylori, которая выявляется у 40-70% больных с НПВП-гастропатией (Soll, 1998). Установлено, что инфицирование H.pylori является фактором риска и увеличивает частоту развития НПВП-гастропатий. Эрадикация хеликобактерной инфекции перед началом лечения нестероидными противовоспалительными препаратами снижает частоту развития индуцированной ими гастропатии.

Факторы риска повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов суммированы в **табл. 67.11**.

Проводились также исследования, посвященные риску развития НПВП-гастропатии в зависимости от определенных препаратов.

Henry и соавт. (1996) показали, что *уровни риска развития НПВП-гастропатии* распределяются следующим образом в зависимости от отдельных препаратов:

Таблица 67.11. Основные факторы риска развития НПВП-гастропатии (В.А.Исаков, 2005)

Установленные	Вероятные
• Возраст > 60 лет • Язва желудка или двенадцатиперстной кишки или кровотечения в анамнезе • Лечение глюкокортикоидами или антикоагулянтами, антиагрегантами • Высокие дозы нестероидных противовоспалительных препаратов или одновременное использование нескольких препаратов • Сопутствующие заболевания: ИБС и др.	• Длительность приема нестероидных противовоспалительных препаратов • Инфекция H.pylori • Диспепсия на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов в прошлом • Тяжелое течение ревматоидного артрита с ограничением подвижности • Курение • Прием алкоголя

https://t.me/medknigi

- кетопрофен – 10,3;
- пироксикам – 9,0;
- индометацин – 8,0;
- напроксен – 7,0;
- сулиндак – 6,0;
- аспирин – 4,8;
- диклофенак – 2,3;
- ибупрофен – 1,0.

Таким образом, согласно исследованию Henry и соавт. (1996), нестероидные противовоспалительные препараты можно расположить следующим образом в одном ряду в зависимости от возрастания риска развития НПВП-гастропатии: ибупрофен < диклофенак < напроксен < индометацин < пироксикам < кетопрофен.

Hippisley-Cox и соавт. (2005) указывают, что наименьший риск развития НПВП-гастропатии отмечается при лечении ацеклофенаком и ибупрофеном.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2, особенно целекоксиб (целебрекс) очень редко вызывают НПВП-гастропатию, являются практически безопасными в этом плане и, конечно, им должно быть отдано предпочтение по сравнению с неселективными противовоспалительными препаратами.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в виде ректальных свечей или внутрь в виде продленных форм, а также в форме покрытых оболочкой кишечно-растворимых таблеток не снижает риск развития НПВП-гастропатий.

Факторы риска развития, особенности клинического течения и лечение НПВП-гастропатий подробно описаны в руководстве «Лечение заболеваний органов пищеварения» (раздел «Лечение НПВП-гастропатий»).

Здесь же еще раз следует подчеркнуть, что наиболее эффективны ингибиторы протонной помпы (в первую очередь эзомепразол) для лечения НПВП-индуцированных язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки, причем эффективность возрастает при сочетании с препаратами висмута.

Эффективность ингибиторов протонной помпы ниже при локализации эрозий и язв в желудке, при больших размерах язв, курении и отсутствии хеликобактерной инфекции. Эрадикация хеликобактерной инфекции не ускоряет заживление язв желудка или двенадцатиперстной кишки, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (А.Е.Каратеев и соавт., 2003). Могут применяться блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, однако они более эффективны при поражении двенадцатиперстной кишки, чем желудка (Campbell и соавт., 2002). По мнению Hawkey и соавт. (1998), при НПВП-индуцированных эрозиях и язвах желудка и двенадцатиперстной кишки успешным является лечение мизопростолом по 200 мг 4 раза в сутки внутрь.

Следует отметить, что длительность курсового лечения НПВП-гастропатии должна быть не менее 4 недель, а при язве или эрозиях желудка и язвах больших размеров – 8-12 недель. Прекращение приема нестероидных противовоспалительных препаратов не приводит к рубцеванию НПВП-язв.

Основные методы профилактики НПВП-гастропатии

Стратегия профилактики НПВП-гастропатий у больных ревматоидным артритом может быть представлена следующим образом:

- своевременное выявление и тщательный анализ факторов риска развития НПВП-гастропатии;
- рациональное использование НПВП с учетом особенностей клинической картины ревматоидного артрита, сопутствующих заболеваний и фармакологических свойств назначаемого НПВП;
- назначение НПВП в минимальных дозах, позволяющих получить терапевтический эффект;
- исключение (если позволяют особенности заболевания) одновременного приема НПВП и лекарственных средств, увеличивающих риск развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и кровотечений (антиагреганты, антикоагулянты, глюкокортикоиды и др.);
- использование при наличии факторов риска НПВП-гастропатии селективных ингибиторов ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, коксибы); однако следует подчеркнуть, что гастропатии могут возникать и при лечении селективными НПВП, особенно у пациентов, имевших эту патологию в анамнезе;
- назначение ингибиторов протонной помпы всем больным с факторами риска развития НПВП-гастропатии, получающим неселективные НПВП, или пациентам, принимающим селективные НПВП, но имеющим в анамнезе указания на желудочно-кишечное кровотечение, перфорации, язвы, рецидивы НПВП-индуцированной язвы (Е.Насонов, А.Каратеев, 2007). Существует мнение, что при отсутствии факторов риска развития НПВП-гастропатии назначение ингибиторов протонной помпы необязательно во время лечения нестероидными противовоспалительными средствами. Для профилактики развития и рецидивов НПВП-

https://t.me/medknigi

индуцированных язв желудка или двенадцатиперстной кишки можно применять мизопростол в дозе 200 мкг 4 раза в день, однако этот препарат часто вызывает диарею. Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов — ранитидин в дозе 300 мг в сутки и фамотидин 40 мг в сутки — считаются эффективными только для профилактики развития НПВП-индуцированной язвы или эрозии двенадцатиперстной кишки, но не желудка (Taha и соавт., 1996), а для профилактики язв желудка следует применять фамотидин в суточной дозе 80 мг. Антациды и сукралфат признаны неэффективными в профилактике НПВП-гастропатии. Следует еще раз подчеркнуть, что ингибиторы протонной помпы в настоящее время признаны самыми эффективными препаратами для профилактики НПВП-гастропатии. Они хорошо переносятся больными и должны приниматься в течение всего времени лечения НПВП;

- установлено, что предварительная эрадикация хеликобактерной инфекции перед началом лечения НПВП позволяет значительно снизить риск развития НПВП-гастропатии, но, к сожалению, не предупреждает рецидива НПВП-гастропатии и не ускоряет заживление НПВП-индуцированных гастродуоденальных эрозий и язв.

Желудочная диспепсия, ассоциированная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

Желудочная диспепсия, ассоциированная с приемом НПВП — это диспепсические симптомы (ощущение тяжести в эпигастрии, тошнота, изжога, отрыжка) и боль в подложечной области, возникающие при лечении НПВП, не сопровождающиеся морфологическими признаками повреждения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, что подтверждается при фиброэзофагогастродуоденоскопии. Диспепсия наблюдается приблизительно у 10-40% больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. *Основными патогенетическими факторами НПВП-диспепсии* являются:

- местное влияние препаратов на эпителиальные клетки слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, обратная диффузия водородных ионов и снижение pH в подслизистом слое, что приводит к стимуляции расположенных в нем болевых рецепторов и появлению боли;
- нарушение моторики ЖКТ.

Установлено, что диспепсию чаще вызывают неселективные, чем селективные противовоспалительные препараты, а также чаще она встречается у пациентов, имевших ранее язву желудка и двенадцатиперстной кишки, а кроме того, у пациентов, принимающих высокие дозы НПВП.

Основными методами *профилактики НПВП-диспепсии* являются:

- использование селективных НПВП;
- применение средних терапевтических или минимально эффективных доз;
- назначение ингибиторов протонной помпы больным, принимающим НПВП и имеющим в анамнезе язвенно-эрозивные поражения гастродуоденальной зоны;
- использование нестероидных противовоспалительных препаратов в виде ректальных свечей (А.Е.Каратеев, Е.Л.Насонов, 2002).

В *лечении НПВП-диспепсии* эффективными средствами признаны блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин) и ингибиторы протонной помпы (омепразол, эзомепразол), что установлено в исследованиях Yeomans и соавт. (1998), Taha и соавт. (1996), Hawkey и соавт. (1998, 2005), выполненных в соответствии с положениями доказательной медицины. Уменьшить выраженность клинических проявлений НПВП-диспепсии могут также антацидные препараты и сукралфат (Lazzaroni и соавт., 1999; А.Е.Каратеев, Е.Л.Насонов, Г.Г.Корешков, 2003).

Поражение тонкого кишечника, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-энтеропатия)

НПВП-энтеропатия — это патология тонкой кишки, возникшая вследствие приема нестероидных противовоспалительных препаратов, наблюдается у 1-4% больных. В *механизме развития НПВП-энтеропатии* имеет значение повреждающее воздействие нестероидных противовоспалительных препаратов на энтероциты, в результате чего:

- снижается синтез PgE_2 и простациклина, оказывающих защитное влияние на слизистую оболочку тонкой кишки;
- блокируются ферментные системы митохондрий, что снижает энергетическое обеспечение обменных процессов в энтероцитах и уменьшает их резистентность к повреждающему воздействию НПВП;
- блокируется фермент NO-синтетаза, что способствует нарушению микроциркуляции в слизистой оболочке тонкой кишки;
- нарушаются межклеточные контакты с последующим проникновением бактериальной флоры и продуктов ее жизнедеятельности в

кишечную стенку и развитием в ней воспалительного процесса.

В результате вышеизложенных процессов происходит экссудация белка в просвет кишки (синдром экссудативной энтеропатии), диапедез эритроцитов с развитием железодефицитной анемии, а также возможно образование эрозий или язв тонкой кишки.

Клинические проявления НПВП-энтеропатии могут иметь различную выраженность, но основными симптомами являются следующие:

- боли в животе (преимущественно в околопупочной области), обычно появляющиеся после приема НПВП;
- метеоризм и диарея (симптомы не закономерные, часто отсутствуют);
- развитие синдрома экссудативной энтеропатии с потерей белка и снижением уровня альбумина в крови (синдром экссудативной энтеропатии описан в руководстве «Лечение болезней органов пищеварения»);
- развитие железодефицитной анемии;
- наиболее опасны такие проявления, как формирование язв кишки, кишечная перфорация, кишечное кровотечение. Следует отметить, что иногда указанные осложнения НПВП-энтеропатии могут оказаться первыми ее проявлениями.

НПВП-энтеропатия диагностируется на основании выявления вышеуказанной симптоматики и ее связи с приемом НПВП.

Верификация диагноза НПВП-энтеропатии осуществляется с помощью эндоскопических исследований – энтероскопии, капсульной эндоскопии, а также с помощью рентгеновской энтерографии с контрастным веществом. Для диагностики нарушения проницаемости тонкой кишки применяются методы радиоизотопного исследования с использованием ЭДТА, меченной 51Cr, или меченых эритроцитов.

Факторами риска НПВП-энтеропатии являются дивертикулы кишечника и хронические воспалительные заболевания кишечника – неспецифический язвенный колит и болезнь Крона.

Профилактика НПВП-энтеропатии

Основными *профилактическими мероприятиями* являются:

- тщательный анализ анамнестических данных в отношении наличия возможных факторов риска НПВП-энтеропатии (пожилой возраст, сопутствующий прием глюкокортикостероидов, антикоагулянтов; неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулы кишечника), а также переносимости НПВП в прошлом;
- использование минимальных эффективных или средних терапевтических доз нестероидных противовоспалительных препаратов у лиц с факторами риска НПВП-энтеропатии;
- применение преимущественно селективных НПВП у больных с факторами риска, в том числе при воспалительных заболеваниях кишечника. Е.Л.Насонов и А.Е.Каратеев (2007) указывают, что селективный ингибитор ЦОГ-2 целебрекс (целекоксиб) достоверно снижает риск развития или рецидива НПВП-энтеропатии;
- использование мизопростола уменьшает риск развития наиболее тяжелых проявления НПВП-энтеропатии при длительном приеме НПВП (Furst и соавт., 2002). Ингибиторы протонной помпы в контролированных рандомизированных исследованиях не проявили способности снижать риск развития НПВП-энтеропатии.

Лечение НПВП-энтеропатии

При появлении клинической симптоматики НПВП-энтеропатии следует решить вопрос о возможной отмене нестероидных противовоспалительных препаратов. Отмена этих препаратов, к сожалению, далеко не всегда приводит к купированию симптомов НПВП-энтеропатии, но уменьшает риск развития наиболее тяжелых ее осложнений (кишечного кровотечения, перфорации язвы тонкой кишки) (Adebayo и соавт., 2006). Не доказана преимущественная роль какого-либо антисекреторного или гастроцитопротекторного препарата в лечении НПВП-энтеропатии. В работах Morris и соавт. (1994), Hayllar и соавт. (1994) и Lanas и соавт. (2006) показана эффективность применения мизопростола, сульфасалазина и метронидазола в лечении НПВП-энтеропатии. Все указанные препараты способствовали купированию клинических проявлений НПВП-энтеропатии и заживлению эрозий и язв тонкой кишки. В исследованиях Hayllar и соавт. (1994) и Konturek и соавт. (1988) установлена способность сульфасалазина и коллоидного субцитрата висмута уменьшать кишечную кровопотерю при НПВП-энтеропатии.

Поражение толстого кишечника

Поражение толстой кишки, индуцированное лечением нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП-колопатия), может проявиться развитием колита, эрозий, язв толстой кишки и ее стриктурами. Тяжелейшим осложнением НПВП-колопатии может быть перфорация

язвы толстой кишки. Клиническая симптоматика НПВП-колопатии требует дифференциальной диагностики с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона.

Основные принципы профилактики и лечения НПВП-колопатии идентичны таковым при НПВП-энтеропатии.

Поражение печени, ассоциированное с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гепатопатия)

НПВП-гепатопатия — нарушение функциональной способности печени на фоне лечения нестероидными противовоспалительными препаратами. Наблюдается у 1-5% больных, принимающих эти средства. В патогенезе НПВП-гепатопатии наибольшее значение придается ингибированию в гепатоцитах ключевых ферментов цикла Кребса, нарушению образования энергии в митохондриях, нарушению экскреции билирубина гепатоцитами, предполагается роль иммунологических нарушений.

Основными *факторами риска развития НПВП-гепатопатии* являются:

- женский пол;
- пожилой возраст;
- наличие патологии печени и желчевыводящих путей (в частности, хронического гепатита, цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, с которым может сочетаться ревматоидный артрит, алкогольного поражения печени);
- перенесенный ранее острый вирусный гепатит;
- указание в анамнезе на изменение показателей функционального состояния печени при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов;
- злоупотребление алкоголем;
- наличие генетических дефектов ферментных систем, принимающих участие в биотрансформации нестероидных противовоспалительных препаратов;
- гипоальбуминемия любого генеза.

У большинства больных НПВП-гепатопатия проявляется лишь повышением уровня аминотрансфераз, γ-глютамилтранспептидазы, билирубина в крови, что отражает наличие синдрома цитолиза и нарушение экскреции билирубина гепатоцитами. Значительно реже наблюдается острый холестатический гепатит с выраженными клиническими проявлениями (желтуха, интоксикация, кожный зуд, гепатомегалия, тяжелая печеночная недостаточность).

Поражение печени могут вызывать как неселективные, так и селективные нестероидные противовоспалительные средства, но наиболее часто гепатопатия наблюдается при лечении сулиндаком и индометацином.

Следует обратить внимание на то, что прием салицилатов может способствовать развитию синдрома Рея у детей. *Синдром Рея* — заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит острая жировая дистрофия печени, клинически проявляющаяся рвотой, нарастающей энцефалопатией вплоть до потери сознания, повышением уровня аланиновой аминотрансферазы в сыворотке крови. Развитию синдрома Рея обычно предшествует вирусная инфекция, предрасполагающим фактором может быть прием салицилатов.

Основные направления профилактики НПВП-гепатопатии

- Тщательный анализ и учет вышеизложенных факторов риска и тщательное предварительное исследование функциональной способности печени (прежде всего, определение активности аланиновой аминотрансферазы, уровня альбумина, билирубина в сыворотке крови) перед назначением НПВП;
- применение минимальных эффективных терапевтических доз НПВП при необходимости их применения у больных с факторами риска НПВП-гепатопатии; при наличии значительных исходных проявлений нарушений функции печени НПВП назначать не следует;
- мониторинг уровня трансаминаз в крови и других показателей функции печени в ходе лечения НПВП;
- немедленная отмена НПВП при появлении клинических признаков поражения печени или значительных изменений лабораторных показателей, отражающих функциональную способность печени.

Лечение НПВП-гепатопатии

Лечение НПВП-гепатопатии заключается в назначении урсодезоксихолевой кислоты и гепатопротекторов (см. гл. «Лечение лекарственных гепатопатий» в III томе руководства, с. 823), дезинтоксикационной терапии, в наиболее тяжелых случаях следует решить вопрос о назначении глюкокортикостероидов. Рекомендаций по лечению НПВП-гепатопатий, основанных на исследованиях с позиций доказательной медицины, в настоящее время нет.

https://t.me/medknigi

Неблагоприятное влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на сердечно-сосудистую систему

Влияние на артериальное давление

НПВП способны ***повышать артериальное давление***, что обусловлено следующими факторами:
- снижение клубочковой фильтрации и усиление реабсорбции натрия в проксимальных отделах канальцев почек;
- угнетение синтеза вазодилатирующих простагландинов PgE_2 и простациклина;
- усиление высвобождения норадреналина из нервных окончаний и увеличение чувствительности к нему артериол и артерий;
- повышение активности ренин-ангиотензиновой системы;
- увеличение секреции сосудосуживающего вещества эндотелина 1.

Кроме того, следует учесть, что у некоторых больных длительное лечение НПВП может привести к развитию интерстициального нефрита, который может сопровождаться артериальной гипертензией.

К увеличению артериального давления приводит лечение как неселективными, так и селективными НПВП, причем наиболее часто артериальную гипертензию вызывают пироксикам, фенилбутазон (бутадион), индометацин, реже — ибупрофен, кетопрофен (Gurwitz и соавт., 1994). Как правило, отмечается прямая коррелятивная связь между повышением артериального давления, дозой нестероидного противовоспалительного препарата и длительностью его приема.

По данным метаанализа Pepe и соавт. (1993), лечение НПВП приводит к увеличению артериального давления у лиц, уже страдающих артериальной гипертензией, и не оказывает влияния на величину артериального давления у пациентов без артериальной гипертензии. Однако широко распространено также мнение о том, что нестероидные противовоспалительные средства способны повысить артериальное давление также и у лиц, ранее не имевших артериальной гипертензии. По мнению Johnson и соавт. (1994), НПВП приводят к увеличению артериального давления в среднем на 5 мм рт.ст., а по данным Pepe и соавт. (1993) — к повышению систолического артериального давления на 3-7 мм рт.ст., диастолического — на 1-3 мм рт.ст.

Установлено, что НПВП могут уменьшать эффективность гипотензивной терапии у пациентов, страдающих артериальной гипертензией. Индометацин, пироксикам и напроксен в средних терапевтических дозах и ибупрофен — в высокой дозе снижают эффективность β-адреноблокаторов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и в меньшей мере — антагонистов кальция. Среди коксибов целекоксиб в меньшей мере, по сравнению с другими представителями этой группы, влияет на артериальное давление и уменьшает гипотензивное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Учитывая вышеизложенное, можно предложить следующие *практические рекомендации*:
- применять НПВП у лиц, страдающих артериальной гипертензией, только в случае крайней необходимости и стараться использовать минимальные терапевтические дозы;
- осуществлять ежедневный строгий контроль артериального давления;
- добиваться целевых уровней артериального давления (<140 и 90 мм рт.ст.) путем увеличения доз гипотензивных препаратов, а также используя принцип комбинированной гипотензивной терапии, в частности, добавляя к гипотензивным препаратам антагонисты кальция, на гипотензивную эффективность которых НПВП оказывают меньшее угнетающее влияние;
- рекомендовать больному более строго отнестись к немедикаментозным методам лечения артериальной гипертензии, например, соблюдать малосолевую диету и исключить прием алкоголя.

Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на риск развития кардиоваскулярных катастроф (тромбоэмболических осложнений)

В настоящее время широко обсуждается возможность увеличения риска сосудистых тромбозов (в частности, инфаркта миокарда) при лечении селективными НПВП — коксибами, избирательно блокирующими ЦОГ-2. Такой возможный эффект коксибов клинические фармакологи объясняют тем, что ингибирование активности изофермента ЦОГ-2 приводит к уменьшению синтеза эндотелиоцитами простагландина простациклина (PgI_2), который расширяет сосуды и уменьшает агрегацию тромбоцитов. Продукция простациклина является ЦОГ-2-зависимым процессом. Угнетая активность ЦОГ-2, коксибы не влияют на активность изофермента ЦОГ-1, под влиянием которого тромбоциты вырабатывают тромбоксан, обладающий сосудосуживающим и проагрегантным действием Таким образом, под влиянием коксибов возможно нарушение баланса между простациклином и тромбоксаном с преобладанием тромбоксана и, следовательно, с повышением наклонности к сосудистым тромбозам (**рис. 67.1**).

https://t.me/medknigi

Подтверждение возможности увеличения частоты тромбозов коронарных артерий (инфаркта миокарда) у больных ревматоидным артритом на фоне лечения ингибитором ЦОГ-2 рофекоксибом в дозе, в 2 раза выше рекомендуемой (50 мг/сут), было получено в исследовании VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), результаты которого опубликованы в 2000 г. В дальнейшем исследование APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) подтвердило возможность увеличения риска сосудистых тромбозов и кардиоваскулярных осложнений на фоне применения рофекоксиба. В связи с вышеизложенным производство препарата прекращено. Целью исследования было изучение профилактического эффекта рофекоксиба в отношении рецидивов аденоматозного полипоза толстой кишки.

В 2005 г. было прекращено исследование АРС (Adenoma Prevention with Celecoxib), посвященное профилактике аденом с помощью целекоксиба, в котором было установлено увеличение частоты кардиоваскулярных тромботических осложнений (инфарктов миокарда и инсультов) у пациентов, получавших целекоксиб – ингибитор ЦОГ-2, причем частота кардиоваскулярных осложнений была дозозависимой (увеличение в 2,5 раза при суточной дозе 400 мг и в 3,4 раза – при суточной дозе 800 мг).

В ряде исследований было показано умеренное увеличение риска кардиоваскулярных осложнений при лечении новыми коксибами – вальдекоксибом и люмиракоксибом (Furberg и соавт., 2005; Topol и Falk, 2004).

В 2006 г. Scott и соавт. опубликовали обзор длительных рандомизированных клинических исследований, в которых принимали участие более 37700 пациентов, и показали абсолютное нарастание частоты инфаркта миокарда у пациентов, получавших селективные НПВП коксибы, по сравнению с пациентами, принимавшими неселективные препараты. Частота тяжелых гастроэнтерологических осложнений, напротив, была большей у больных, принимавших неселективные противовоспалительные средства. Наряду с этим в обзоре Scott и соавт. (2006) приводится метаанализ результатов 12 исследований «случай-контроль» (311 599 больных), согласно которым у лиц, принимавших НПВП, не отмечалось достоверного увеличения риска инфаркта миокарда. Сходные результаты (т.е. отсутствие увеличения риска развития инфаркта миокарда на фоне лечения неселективными и селективными НПВП) были получены в исследовании Suisa и соавт. (2006).

Однако в течение 2005-2006 годов был опубликован ряд данных, свидетельствующих об увеличении риска кардиоваскулярных катастроф на фоне лечения НПВП. Так, согласно результатам исследования Johnson и соавт. (2005), прием любых НПВП ассоциируется с увеличением риска развития инфаркта миокарда. Helin-Salmivaara и соавт. (2006) показали, что увеличение риска развития инфаркта миокарда наблюдается в течение 1-180

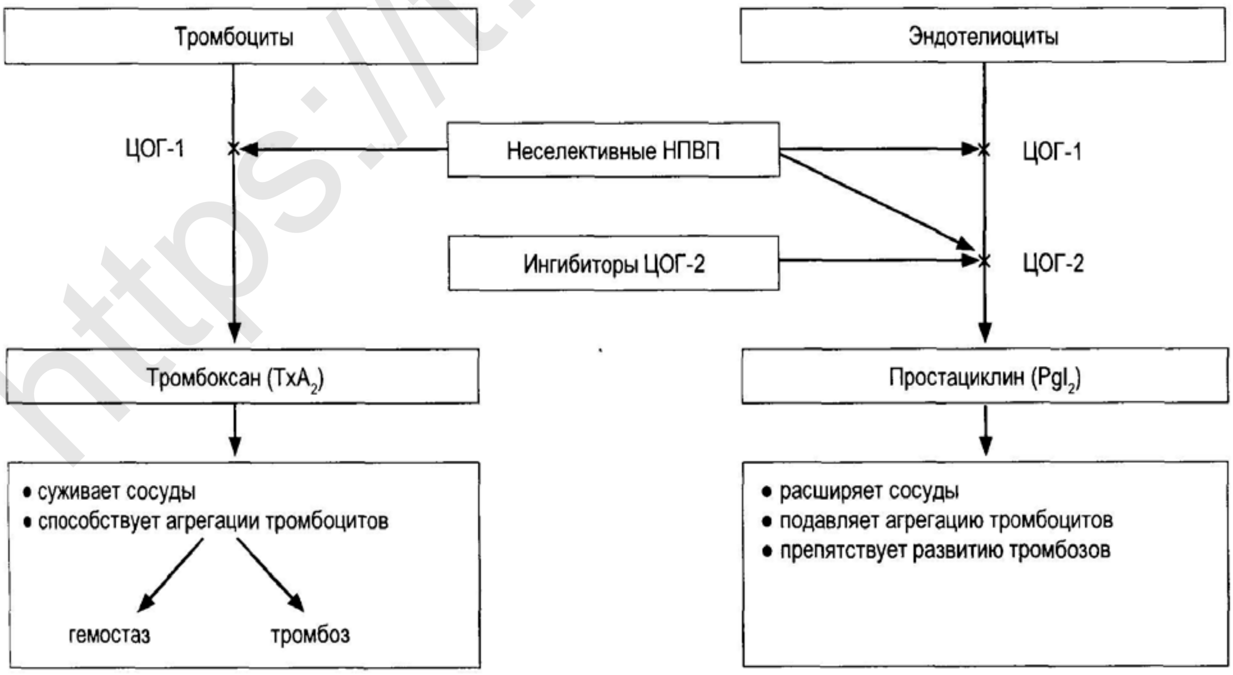


Рис. 67.1. Действие неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов ЦОГ-2 на синтез тромбоксана (TxA_2) и простациклина PgI_2 (Е.Л.Насонов, 2005, с изм.).

https://t.me/medknigi

дней приема неселективных и в течение 31-90 дней приема селективных противовоспалительных препаратов; таким образом, риск развития инфаркта миокарда не зависит от ЦОГ-2 селективности и, кроме того, не связан с возрастом.

Andersen и соавт. (2006) считают, что риск развития инфаркта миокарда является класс-специфическим эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов и зависит от их суточной дозы (более высокая суточная доза ассоциируется с более высоким риском).

Приведенные нами работы не исчерпывают всего большого перечня исследований относительно кардиоваскулярного риска при лечении НПВП. Имеющиеся научные данные по этой проблеме являются противоречивыми и, конечно, в последующем будут проверяться и уточняться. Практический врач все-таки должен помнить о возможном возрастании риска сосудистых тромбозов (в первую очередь инфаркта миокарда) при лечении НПВП и учитывать это в лечении больных ревматоидным артритом.

Е.Л.Насонов и А.Е.Каратеев в работе «Нестероидные противовоспалительные препараты: клинические рекомендации по использованию» (2007) указывают, что «повышение риска кардиоваскулярных катастроф может рассматриваться как класс-специфический побочный эффект для всех НПВП, однако их прием повышает вероятность развития кардиоваскулярных катастроф гораздо меньше, чем иные традиционные факторы риска развития кардиоваскулярных осложнений (например, курение)».

Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на течение хронической сердечной недостаточности

В настоящее время общеизвестна способность НПВП увеличивать риск развития сердечной недостаточности и способствовать ее декомпенсации. Связано это с тем, что НПВП уменьшают величину клубочковой фильтрации, увеличивают реабсорбцию натрия в почечных канальцах и, следовательно, могут увеличить объем циркулирующей крови. Кроме того, НПВП активируют рениновую систему, уменьшают синтез вазодилатирующих простагландинов, снижают эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – важнейшего класса препаратов для лечения сердечной недостаточности.

Установлено также, что у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и принимающих по поводу суставного синдрома неселективные противовоспалительные препараты и рофекоксиб, увеличивается частота повторных госпитализаций, но это не доказано для целекоксиба. В исследовании Page и Henry (2000) было установлено, что риск развития сердечной недостаточности ассоциируется с высокой дозой НПВП и увеличением длительности периода их полувыведения.

Рекомендации по профилактике неблагоприятных влияний нестероидных противовоспалительных препаратов на сердечно-сосудистую систему

Как было указано выше, НПВП могут способствовать повышению артериального давления или

		ЖКТ-риск (возраст, язвенный анамнез, коморбидность, прием глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, персистенция H.pylori)	
		Нет	**Есть**
Кардиоваскулярный риск (ИБС, инсульт, аорто-коронарное шунтирование)	**Нет**	Неселективные НПВП Гастропротекция не требуется	Селективные НПВП или неселективные НПВП + ИПП ИПП не снижают риск кишечных кровотечений У лиц, впервые принимающих НПВП, целесообразна эрадикация H.pylori
	Есть	Неселективные НПВП + ацетилсалициловая кислота При необходимости ИПП Не назначать индометацин и ибупрофен	Неселективные НПВП + ацетилсалициловая кислота (или клопидогрель) + ИПП или Целекоксиб + ацетилсалициловая кислота + ИПП Целекоксиб в отличие от неселективных НПВП не вызывает кишечных кровотечений

Рис. 67.2. Рекомендации по применению НПВП (Канадский консенсус, 2005 г.).
Примечания: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ИПП – ингибиторы протонной помпы.

https://t.me/medknigi

стабилизации его на высоких цифрах у пациентов, уже страдающих артериальной гипертензией, уменьшать эффективность гипотензивной терапии, увеличивать риск развития инсультов и инфарктов миокарда, способствовать развитию или усугублению застойной сердечной недостаточности. Учитывая указанные неблагоприятные влияния нестероидных противовоспалительных препаратов на сердечно-сосудистую систему, необходимо придерживаться следующих *рекомендаций перед их назначением и в ходе лечения*:

- тщательно проанализировать анамнестические данные об эффективности и переносимости НПВП, если они применялись пациентом ранее;
- провести обстоятельное физикальное и лабораторно-инструментальное обследование пациента с целью выявления у него сердечно-сосудистой патологии, уточнения степени ее выраженности и определения факторов риска развития инсульта и инфаркта миокарда;
- пациентам с высоким риском развития инфаркта миокарда или инсульта по возможности избегать приема НПВП, а при необходимости их использования принимать под тщательным медицинским контролем с измерением артериального давления неоднократно в течение суток (при наличии возможности – периодически проводить суточное мониторирование артериального давления); одновременно принимать низкие антиагрегантные дозы аспирина (75-100 мг/сут);
- не превышать средние терапевтические дозы, а лучше обходиться минимальными терапевтическими дозами НПВП;
- не пролонгировать курс лечения НПВП, если в этом нет необходимости; обычно на фоне развития эффекта базисных препаратов для лечения ревматоидного артрита удается значительно снизить суточную дозу НПВП или даже вообще их отменить;
- при наличии факторов риска развития инфаркта миокарда или инсульта и необходимости приема НПВП целесообразно воспользоваться следующей рекомендацией Британского Комитета по безопасности лекарств (2005): «Больных с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью, которые лечатся любым из ингибиторов ЦОГ-2, следует при первой возможности перевести на альтернативное (не ЦОГ-2 селективное) средство». При необходимости приема коксибов (в частности, целекоксиба) и наличии факторов риска кардиоваскулярных катастроф следует одновременно принимать аспирин;
- корригировать гипотензивную терапию (увеличивать дозу гипотензивных препаратов, комбинировать их) у больных с артериальной гипертензией при необходимости приема НПВП;
- детально информировать пациентов о потенциальных кардиоваскулярных побочных эффектах при лечении ЦОГ-2 селективными НПВП.

В заключение раздела о профилактике кардиоваскулярных осложнений при лечении НПВП приводим рекомендации по применению нестероидных противовоспалительных препаратов согласно 3-му Канадскому консенсусу (Tannenbaum и соавт., 2005, **рис. 67.2**).

Возможные неблагоприятные влияния нестероидных противовоспалительных препаратов на почки

Нефрологические побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов наблюдаются у 1-5% больных и подразделяются на *3 группы*:

- почечная недостаточность (транзиторная, обратимая);
- некроз сосочков почек;
- интерстициальный нефрит (аналгетическая нефропатия).

Острая почечная недостаточность, возникающая вследствие приема НПВП, проявляется уменьшением диуреза, появлением отеков, повышением артериального давления, развитием синдрома интоксикации (общая слабость, головная боль, тошнота, рвота, анорексия), снижением клубочковой фильтрации, изменениями общего анализа мочи (микрогематурия, протеинурия, цилиндрурия), повышением содержания в крови креатинина и калия. Указанная симптоматика развивается обычно в первые две недели приема НПВП, особенно в высоких дозах. В происхождении острой почечной недостаточности при лечении НПВП ведущее значение придается непосредственному токсическому их влиянию на клубочки почек, нарушению клубочковой фильтрации и синтеза простагландинов, регулирующих функцию почек.

Основными *факторами риска* развития острой почечной недостаточности при применении НПВП являются:

- пожилой возраст (обычно старше 65 лет);
- цирроз печени;
- имеющаяся у пациента клинически явная или скрыто протекающая сердечная недостаточность;
- дегидратация любого генеза;
- предшествующее применению НПВП или одновременное с ними лечение аминогликози-

https://t.me/medknigi

дами, циклоспорином, диуретиками (особенно в больших дозах), ингибиторами АПФ;
- наличие скрыто протекающего нарушения функции почек и различных заболеваний почек до начала лечения НПВП;
- наличие подагры;
- выраженное и распространенное атеросклеротическое поражение артерий, в том числе и почечных.

Чрезвычайно важно своевременно выявить нарушение функции почек у больных, принимающих НПВП, так как при раннем выявлении поражения почек и немедленной отмене противовоспалительных препаратов почечная недостаточность обратима у большинства больных.

По мнению Welton и соавт. (2000), Swan и соавт. (2000), селективные нестероидные противовоспалительные препараты в такой же степени могут нарушать функцию почек, как и неселективные. Однако Zhang и соавт. (2006) на основании данных метаанализа 114 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных влиянию селективных ингибиторов ЦОГ-2 на функцию почек, показали, что почечные побочные эффекты ассоциируются с приемом рофекоксиба и нехарактерны для целекоксиба.

Некроз сосочков почек может развиваться при лечении как селективными, так и неселективными противовоспалительными препаратами и проявляется клинико-лабораторной картиной острой почечной недостаточности (олигоанурия, боли в области почек, повышение артериального давления, микрогематурия, в ряде случаев — макрогематурия, протеинурия, большое количество клеток почечного эпителия в моче, повышение содержания в крови креатинина и калия.

Аналгетическая нефропатия — представляет собой интерстициальный нефрит, развивающийся вследствие приема НПВП. В происхождении этого вида нефропатии ведущую роль играет ишемия почек, обусловленная нарушением синтеза вазодилатирующих простагландинов, принимающих участие в регуляции кровотока в почках. Аналгетическая нефропатия развивается у лиц, длительно и в высоких дозах употребляющих НПВП. Наиболее характерным признаком аналгетической нефропатии является прогрессирующее снижение концентрационной способности почек в связи с поражением канальцев, падение удельного веса мочи (физической плотности мочи), микрогематурия, протеинурия, повышение в крови уровня креатинина. Характерно купирование симптоматики после отмены НПВП. Однако в ряде случаев возможна трансформация в хронический интерстициальный нефрит с развитием ХПН.

Профилактика НПВП-ассоциированной нефропатии

- Тщательный анализ возможных факторов риска НПВП-нефропатии, указанных выше;
- определение содержания в крови креатинина, исследование клубочковой фильтрации и общего анализа мочи у лиц из группы риска перед началом приема нестероидных противовоспалительных препаратов;
- мониторинг функции почек при приеме НПВП;
- соблюдение большой осторожности, уменьшение доз или даже отмена НПВП при клубочковой фильтрации менее 60 мл в 1 мин.

Нестероидные противовоспалительные препараты и бронхиальная астма

Следует помнить, что прием НПВП может вызвать обострение, нередко даже тяжелое, аспирин-чувствительной бронхиальной астмы, что обусловлено избыточным синтезом лейкотриенов. Поэтому, назначая нестероидные противовоспалительные препараты, предварительно необходимо выяснить, страдает ли больной «аспириновой» бронхиальной астмой. Необходимо отметить, что обострение бронхиальной астмы при лечении НПВП возможно и при атопическом ее варианте. Crofford (2003) указывает, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб) не вызывают обострения бронхиальной астмы, так как не обладают перекрестной реактивностью с аспирином и другими НПВП. Таким образом, при необходимости назначения НПВП больному бронхиальной астмой препаратами выбора могут быть селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Возможность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при беременности

В литературе, посвященной этому вопросу, имеются сообщения об увеличении риска выкидышей при применении НПВП. Кроме того, селективные и неселективные противовоспалительные препараты могут предотвращать или замедлять наступление овуляции. Следует отметить, что данные о влиянии НПВП на течение беременности весьма противоречивы.

Практическому врачу следует пользоваться рекомендациями, изложенными в работе Е.Л.Насонова и А.Е.Каратеева «Нестероидные противовоспалительные препараты: клинические рекомендации по использованию» (2007):
- неселективные НПВП не обладают тератогенным эффектом и могут применяться в течение

I и II триместров беременности (уровень доказательности А);
- селективные НПВП не следует применять во время беременности в связи с отсутствием данных об их безопасности при беременности (уровень доказательности С);
- после 20 недель беременности все НПВП (кроме низких доз аспирина) не должны применяться, так как они могут вызывать нарушение функции почек у плода и спазм артериального протока (уровень доказательности А);
- во время кормления грудью НПВП лучше не применять, однако при наличии показаний разрешается использовать ибупрофен и индометацин, диклофенак, напроксен, пироксикам;
- кормление сразу после приема НПВП снижает риск поступления препарата в грудное молоко при кормлении новорожденных (уровень доказательности С).

Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на заживление переломов

Имеются немногочисленные литературные данные о возможности ухудшения репарации переломов на фоне применения НПВП.

Побочные гематологические эффекты НПВП

Наиболее часто НПВП вызывают такие гематологические нарушения, как анемия, лейкопения, тромбоцитопения, в некоторых случаях агранулоцитоз, панцитопения. Обычно такие осложнения развиваются при лечении фенилбутазоном (бутадионом), реже – сулиндаком, диклофенаком, пироксикамом. Частота гипопластической анемии при лечении бутадионом составляет 1 на 10 000 – 20 000 больных.

Побочные психические и неврологические эффекты НПВП

Психические нарушения и неврологические расстройства наблюдаются в 1% случаев при лечении НПВП и наиболее характерны для аспирина и индометацина. При лечении индометацином могут быть головные боли, головокружение, сонливость, депрессия, повышение АД, психические нарушения.

При передозировке салицилатов развиваются тошнота, рвота, головная боль, шум в ушах, психические расстройства.

При лечении аспирином возможны 3 типа реакции идиосинкразии: «аспириновая астма», крапивница, ангионевротический отек Квинке, анафилактический шок.

При длительном лечении ибупрофеном у некоторых больных возможно развитие токсической амблиопии.

Кожные реакции на применение НПВС

Кожные реакции при лечении НПВС могут выражаться в виде синдрома Стивенса-Джонсона (буллезная многоформная экссудативная эритема с поражением слизистых оболочек), синдрома Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), мультиформной эритемы, эксфолиативного дерматита. Последний наиболее часто наблюдается при лечении индометацином.

По данным Albengres (1988), дерматологические побочные реакции наиболее присущи фенилбутазону (развиваются в 1 случае из 10 000 назначений), фенбуфену (1:25 000) и тиапрофеновой кислоте (1:80 000) и реже всего отмечаются при назначении ибупрофена (1:200 000) и сулиндака (1:90 000).

Взаимодействие НПВС с другими лекарствами

Все НПВС имеют высокую степень сродства к белкам плазмы крови, в основном к альбумину. Являясь органическими кислотами, НПВС способны вытеснять из связи с белком другие препараты (также являющиеся органическими кислотами) и занимать их место. Вытеснение лекарства из связи с белками приводит к увеличению концентрации его фармакологически активной свободной фракции.

Взаимодействие НПВС и метотрексата

При комбинированном применении аспирина и метотрексата последний вытесняется из связи с белком, одновременно угнетается секреция метотрексата в проксимальном отделе почечных канальцев, в результате резко возрастает концентрация метотрексата в крови и, естественно, его токсичность. Предполагается возможность такого взаимодействия и других НПВП с метотрексатом.

Взаимодействие НПВС и непрямых антикоагулянтов

При одновременном применении аспирина с антикоагулянтами непрямого действия усиливается действие антикоагулянтов, угнетается функция тромбоцитов. При одновременном применении

https://t.me/medknigi

Таблица 67.12. Контроль возможных побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов (Е.Л.Насонов, А.Е.Каратеев, 2007)

Факторы риска	Мероприятия по мониторингу неблагоприятных побочных эффектов НПВП и частота их выполнения
1. Факторы риска развития НПВП-гастропатии отсутствуют	Общий анализ крови, определение содержания в крови АлАТ, АсАТ, креатинина 1 раз в 3 месяца, оценка жалоб (со стороны ЖКТ, отеки); при выявлении признаков патологии ЖКТ – ФЭГДС, капсульная эндоскопия, колоноскопия; анализ кала на скрытую кровь
2. Наличие факторов риска развития НПВП-гастропатии	ФЭГДС – через 1 мес. после начала приема НПВП; при выявлении признаков НПВП-гастропатии определить наличие H.pylori любым методом в соответствии с имеющимися стандартами диагностики этого микроорганизма; общий анализ крови – 1 раз в месяц + мероприятия, изложенные в пункте 1
3. Наличие патологии сердечно-сосудистой системы	Контроль АД при каждом визите (не реже 1 раза в месяц); ЭКГ – 1 раз в месяц; при приеме НПВП вместе с ингибиторами АПФ определять уровень сывороточного креатинина каждые 3 недели; оценка жалоб (боли за грудиной, нарастание одышки, нарушение ритма сердца и др.), при наличии показаний - дополнительные методы исследования сердца и сосудов + мероприятия, изложенные в пунктах 1 и 2
4. Нарушение функции почек и/или возраст старше 65 лет	Перед началом лечения НПВП определить клиренс креатинина; у пациентов с нарушенной клубочковой фильтрацией <60 мл/мин или протеинурией использовать НПВП с большой осторожностью
5. Наличие других тяжелых сопутствующих заболеваний	Возможность назначения НПВП согласовывать с врачами соответствующих специальностей; обеспечить регулярное обследование по стандартам диагностики изменения соответствующих органов и систем (по согласованию с врачами-специалистами) + мероприятия, изложенные в пунктах 1, 2, 3
6. Беременность	Системное назначение НПВП может представлять серьезный риск для матери и ребенка, поэтому прием НПВП допустим лишь по жизненным показаниям и по согласованию с акушером-гинекологом

бутадиона и антикоагулянтов удлиняется протромбиновое время, повышается риск геморрагий. Фенилбутазон (бутадион) снижает метаболизм варфарина, а ибупрофен вытесняет его из связи с белком, в итоге концентрация варфарина в крови возрастает. Другие НПВС также усиливают действие антикоагулянтов. Однако при взаимодействии кетопрофена, индометацина, диклофенака, сулиндака, напроксена с кумариновыми антикоагулянтами гипокоагулирующий эффект последних усиливается незначительно или по крайней мере меньше, чем при взаимодействии с салицилатами.

Взаимодействие НПВС и диуретиков

Эндогенные простагландины являются медиаторами эффектов петлевых диуретиков. НПВС, подавляя синтез простагландинов, снижают мочегонный эффект петлевых диуретиков. При совместном применении НПВС и калийсберегающих диуретиков (амилорид, верошпирон. триамтерен) наблюдается уменьшение натрийуретического эффекта.

Вследствие вышеизложенного возможно усугубление явлений сердечной и почечной недостаточности и отечного синдрома при лечении НПВС (особенно бутадионом), прежде всего лиц пожилого возраста.

Взаимодействие НПВС и гипотензивных средств

НПВС противодействуют гипотензивному эффекту лекарств, применяемых при артериальной гипертензии. Они ослабляют гипо-

тензивный эффект тиазидовых диуретиков, β-адреноблокаторов, гидралазина, ингибиторов АПФ, α-адреноблокаторов.

Эти эффекты связаны с блокирующим действием НПВС на синтез гипотензивных простагландинов.

Взаимодействие НПВС с сердечными гликозидами

При одновременном назначении НПВП с сердечным гликозидом дигоксином снижается клиренс дигоксина, концентрация его в крови возрастает, возможна интоксикация дигоксином.

Взаимодействие НПВС и гипогликемизирующих препаратов

При совместном применении салицилатов и гипогликемизирующих производных сульфанилмочевины происходит угнетение метаболизма сульфанилмочевины и усиливается гипогликемизирующий эффект.

Взаимодействие НПВС и кортикостероидов

При одновременном применении аспирина и глюкокортикоидов снижается уровень аспирина в крови в связи с усилением его метаболизма и клиренса, при уменьшении дозы глюкокортикоидов без изменения дозы аспирина возможно накопление салицилатов с риском интоксикации.

Взаимодействие НПВС и нейротропных средств

Фенилбутазон (бутадион) при одновременном применении с карбамазепином, фенобарбиталом ингибирует метаболизм последних и ведет к повышению уровня их в крови.

Взаимодействие НПВС между собой

При одновременном применении аспирина и индометацина в крови снижается концентрация индометацина в связи с уменьшением его всасывания в ЖКТ и повышением экскреции с желчью. Аспирин также понижает концентрацию вольтарена в крови.

При сочетанном применении аспирина и кетопрофена уменьшается связывание кетопрофена с белками плазмы крови, повышается плазменный клиренс кетопрофена, снижается метаболическое превращение его в конъюгированные формы и их элиминация, в итоге уровень кетопрофена в плазме возрастает.

Взаимодействие НПВС и аминогликозидных антибиотиков

При совместном применении аминогликозидов и НПВП, в первую очередь индометацина, снижается выделение аминогликозидов из организма и возможна интоксикация ими.

Общие рекомендации по применению нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматоидном артрите

- НПВП следует назначать всем больным ревматоидным артритом для уменьшения болей в суставах. Следует учитывать, что они не влияют на прогрессирование деструкции суставов, не индуцируют развитие длительной ремиссии и должны применяться обязательно вместе с препаратами базисной терапии.
- При достижении эффекта на фоне лечения базисными противовоспалительными препаратами необходимо максимально уменьшить дозу, а по возможности – отменить НПВП.
- Нецелесообразно применять НПВП при отсутствии болей в суставах.
- Выбор НПВП осуществляется индивидуально, с учетом прежде всего факторов риска НПВП-гастропатии, кардиоваскулярных осложнений и возможности развития других неблагоприятных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов (**табл. 67.12**). Не существует данных о преимущественной эффективности какого-либо НПВП в лечении ревматоидного артрита.
- Для купирования интенсивного болевого синдрома целесообразно в течение 1-3 суток применять парентеральные формы НПВП (диклофенак 2,5% раствор по 3 мл в ампуле, внутримышечно 1-2 раза в сутки; кетонал-кетопрофен 5% раствор по 2 мл в ампуле, внутримышечно 1 раз в день; пирокам-пироксикам 2% раствор по 1 и 2 мл в ампуле, внутримышечно по 1-2 мл 1 раз в сутки; реопирин – ампулы по 5 мл, содержащие 750 мг фенилбутазона (бутадиона) и 750 мг аминофеназона, внутримышечно 5 мл 1 раз в день или через день, применяется редко в связи с большим количеством побочных эффектов).
- Для длительного лечения следует отдать предпочтение НПВП со средним или длительным периодом полувыведения, то есть обладающим более продолжительным действием.
- При наличии факторов риска НПВП-гастропатии и на фоне приема аспирина следует применять селективные ЦОГ-2 ингибиторы.

https://t.me/medknigi

- Неселективные НПВП можно применять лишь при отсутствии факторов риска НПВП-гастропатии, а при наличии факторов риска или на фоне приема аспирина использование этих препаратов допустимо только в сочетании с приемом ингибиторов протонной помпы.
- Больным, имеющим в анамнезе тяжелое поражение ЖКТ (желудочно-кишечное кровотечение, перфорацию язвы, рецидивирующее течение язвенной болезни гастродуоденальной зоны) или принимающим низкие дозы аспирина, варфарин, глюкокортикоидные средства, применение селективных НПВП допустимо только в сочетании с ингибиторами протонной помпы.
- При наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы с высоким риском развития сосудистых тромбозов (ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, аортокоронарное шунтирование, рецидивирующие тромбофлебиты различной локализации и др.) целесообразно применять неселективные препараты на фоне приема аспирина и ингибиторов протонной помпы. При наличии НПВП-гастропатии допустимо применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 одновременно с аспирином и ингибиторами протонной помпы.

Глюкокортикостероидные препараты (кортикостероидные противовоспалительные средства)

Механизм действия глюкокортикоидных препаратов обусловлен прежде всего влиянием на транскрипцию генов клетки-мишени через глюкокортикоидные рецепторы.

1. В последние годы установлено, что основой иммунорегуляции и развития воспаления является система цитокинов, синтезируемых макрофагами, моноцитами, нейтрофильными лейкоцитами, эндотелиоцитами. Глюкокортикоиды способны подавлять транскрипцию и трансляцию генов провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-8 (ИЛ-8), кроме того, глюкокортикоиды усиливают деградацию генов ИЛ-2 и ИЛ-2-рецепторов. Эти эффекты обеспечивают противовоспалительный эффект глюкокортикоидов.
2. В развитии воспалительных реакций большую роль играет липокортин, который обнаруживается в лейкоцитах, эпителиальных клетках и предотвращает мобилизацию арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов путем подавления их гидролиза фосфолипазой А2, тормозя таким образом синтез простациклинов, тромбоксана, лейкотриенов. У больных РА обнаружены антитела к липокортину, которые могут подавлять его действие. Глюкокортикоиды индуцируют синтез липокортина, что ведет к подавлению активности фосфолипазы А2 и торможению синтеза провоспалительных простагландинов и лейкотриенов, в итоге воспалительный процесс подавляется.
3. Глюкокортикоиды подавляют транскрипцию генов металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизина), синтезируемых фибробластами, участвующих в конечных этапах деструкции

Таблица 67.13. Сравнительная активность и длительность действия глюкокортикостероидов (Л.С.Страчунский, С.Н.Козлов, 1997)

Препарат	Эквивалентные дозы	ГК*	МК**	Длительность (сут.)
Короткого действия				
Гидрокортизон	20	1	1	0,5
Кортизон	25	0,8	1	0,5
Средней продолжительности действия				
Преднизолон	5	4	0,8	0,5-1,5
Метилпреднизолон	4	5	0,5	0,5-1,5
Длительного действия				
Триамцинолон	4	5	-	1-2
Дексаметазон	0,75	25	-	1,5-3
Бетаметазон	0,6	30	-	1,5-3

*ГК – глюкокортикостероидная активность, **МК – минералокортикоидная активность.

https://t.me/medknigi

хряща при РА, следовательно, глюкокортикоиды способны затормозить деструкцию хряща.

4. Глюкокортикоиды уменьшают проницаемость капилляров и лизосомальных мембран, выход из лизосом протеолитических лизосомальных ферментов, тем самым снижаются их повреждающий эффект и выраженность воспалительных реакций.
5. Глюкокортикоиды подавляют фагоцитоз и миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, что уменьшает активность воспаления.
6. Глюкокортикоиды блокируют компоненты комплемента С1-С3, что тормозит воспаление.
7. Глюкокортикоиды обладают выраженным иммунодепрессантным действием, причем Т-лимфоциты-хелперы гораздо более чувствительны к действию глюкокортикоидов, чем Т-лимфоциты-супрессоры; блокируется продукция антител и аутоантител при РА.
8. Глюкокортикоиды подавляют активность фибробластов и развитие соединительной ткани, тормозят процесс фиброза.
9. Глюкокортикоиды уменьшают в синовии экспрессию коллагеназы, тканевого ингибитора металлопротеиназ, ИЛ-8, Е-селектина, гиалуроната, молекул адгезии.

При лечении больных РА используются следующие *варианты глюкокортикоидной терапии*:

1. Локальное (внутрисуставное) введение глюкокортикоидов.
2. Местное (накожное) применение глюкокортикоидов в виде мазей.
3. Системное применение глюкокортикоидов:

- ежедневный прием глюкокортикоидов внутрь;
- альтернирующий режим приема глюкокортикоидов;
- пульс-терапия метилпреднизолоном;
- сочетанное применение глюкокортикоидов с базисными противоревматическими препаратами (в первую очередь с цитостатиками).

В этом разделе будет рассматриваться **системное применение глюкокортикоидов при РА**. Остальные варианты глюкокортикоидной терапии будут обсуждены ниже. Для системного лечения применяются следующие препараты:

- *преднизолон* (преднизон) — таблетки по 0,005 г, ампулы по 30 мг в 1 мл (внутривенно, внутримышечно);
- *триамцинолон* (полькортолон, берликорт, кенакорт) — таблетки по 0,004 г;
- *кеналог-40* — для внутримышечного введения (в 1 мл препарата содержится 40 мг триамцинолона);
- *дексаметазон* (дексазон, дексон) — таблетки по 0,0005 и 0,00075 г (т.е. 0,5 и 0,75 мг), ампулы для внутримышечного и внутривенного введения (в 1 мл содержится 4 мг дексаметазон-21-фосфата в виде натриевой соли);
- *метилпреднизолон* — таблетки по 0,004 г, ампулы для внутривенного и внутримышечного введения по 20, 40 и 8 мг натрия сукцината метилпреднизолона с приложением ампул с растворителем. Для длительного применения удобен препарат медрол (выпускается фирмой Upjohn), в таблетках по 4,16, 32 и 100 мг;
- *солу-медрол* — является натрий-сукцинатом метилпреднизолона, выпускается во флаконах по 40, 125, 250, 500, 1000 и 2000 мг;
- *депо-медрол* — пролонгированный препарат метилпреднизолона ацетата, в 1 мл суспензии содержится 0,04 г вещества, вводится внутримышечно;
- *бетаметазон* (целестон) — 9α-фтор-16β-метилпреднизолон — самый активный системный глюкокортикоид. После внутримышечного введения и приема внутрь быстро всасывается, максимальный эффект при пероральном и внутримышечном применении развивается через 1-2 часа. Биотрансформация бетаметазона происходит преимущественно в печени, образующиеся метаболиты неактивны, экскретируются почками. Препарат выпускается в таблетках по 0,5 мг для приема внутрь и в ампулах по 1 мл (4 мг бетаметазона) для внутривенного и внутримышечного введения. Длительность действия бетаметазона от 1,5 до 3 суток.

В зависимости от *длительности действия* глюкокортикоидные препараты подразделяются на:

- короткодействующие (естественные гидрокортизон или кортизол и кортизон с длительностью действия до 12 часов или несколько меньше);
- «промежуточные» или средней длительности действия — от 12 до 36 часов (преднизолон, преднизон, метилпреднизолон);
- длительно действующие (триамцинолон, дексаметазон, бетамезон) с длительностью действия до 48 часов и больше.

Сравнительная активность и длительность действия глюкокортикоидных препаратов представлены в **табл. 67.13**.

В **табл. 67.14** представлена эквивалентность доз глюкокортикостероидных препаратов.

В настоящее время современным стандартом лечебных возможностей глюкокортикостероидной терапии при ревматоидном артрите считается преднизолон (А.Я.Сигидин, Г.В.Лукина, 2001). Он применяется главным образом внутрь, био-

доступность преднизолона составляет 80-90%, всасываемость препарата в кишечнике хорошая вне зависимости от приема пищи. В плазме большая часть преднизолона связывается с транскортином (кортикостероид, связывающий белок, с ним связывается также эндогенный кортизол), и лишь 5-8% — с альбумином. Остальная часть плазменного преднизолона циркулирует в свободной форме и является биологически активной. Остальные глюкокортикостероидные препараты связываются преимущественно с альбумином (а не с транскортином). Это обстоятельство может способствовать развитию более выраженных побочных действий по сравнению с преднизолоном при гипоальбуминемии, так как она способствует увеличению содержания в крови активной (свободной) фракции глюкокортикостероида.

Глюкокортикостероидные препараты метаболизируются в печени, до 95% введенной дозы глюкокортикостероидов выделяется почками. Клиренс глюкокортикостероидов увеличивается под влиянием фенитоина, фенобарбитала, рифампицина и снижается под влиянием эстрогенов и гормональных контрацептивов. Важно учесть, что глюкокортикостероиды повышают клиренс салицилатов при одновременном приеме этих препаратов, отмена глюкокортикостероидов при продолжающемся приеме салицилатов может привести к значительному повышению уровня салицилатов в крови и даже к интоксикации ими.

Побочные эффекты глюкокортикоидов

Побочные действия глюкокортикоидов развиваются преимущественно при длительном системном их применении (длительная пероральная терапия), особенно при назначении больших доз. При коротких курсах глюкокортикоидной терапии побочные явления бывают редко.

Основные побочные действия:

- поражение ЖКТ: развитие хронического гастрита с повышенной секреторной функцией, эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, нередко осложняющихся кровотечением;
- кушингоидный синдром: ожирение с преимущественным отложением жира в области лица (лунообразное, круглое лицо), груди, живота; появление багрово-фиолетовых стрий (полос растяжения) в области бедер, внизу живота, в подмышечных впадинах; гипертрихоз у женщин;
- артериальная гипертензия;
- стероидный сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе;
- атрофия кожи и мышц (как проявление катаболического эффекта) и снижение мышечной силы;
- остеопороз костей и позвоночника (в редких случаях даже переломы и асептические некрозы костей);
- задержка натрия и воды в организме;
- повышенное выведение калия и кальция из организма;
- обострение хронических инфекций (в первую очередь туберкулеза);

Таблица 67.14. Эквивалентность доз глюкокортикостероидных препаратов

Преднизолон	Метилпреднизолон	Триамцинолон	Дексаметазон	Бетаметазон
5 мг	4 мг	4 мг	0,75 мг	0,6 мг
10 мг	8 мг	8 мг	1,50 мг	1,2 мг
15 мг	12 мг	12 мг	2,25 мг	1,8 мг
20 мг	16 мг	16 мг	3,00 мг	2,4 мг
25 мг	20 мг	20 мг	3,75 мг	3,0 мг
30 мг	24 мг	24 мг	4,50 мг	3,6 мг
35 мг	28 мг	28 мг	5,25 мг	4,2 мг
40 мг	32 мг	32 мг	6,00 мг	4,8 мг
50 мг	40 мг	40 мг	7,50 мг	6,0 мг
60 мг	48 мг	48 мг	9,00 мг	7,2 мг
70 мг	56 мг	56 мг	10,50 мг	8,4 мг
80 мг	64 мг	64 мг	12,00 мг	9,6 мг
90 мг	72 мг	72 мг	13,50 мг	10,8 мг
100 мг	80 мг	80 мг	15,00 мг	12,0 мг

https://t.me/medknigi

- при длительном лечении детей задержка роста, процессов окостенения, запаздывание полового развития;
- нарушение менструального цикла;
- в редких случаях психозы, катаракты, кожные кровоизлияния;
- при длительном, особенно многолетнем лечении глюкокортикоидами развивается недостаточность коры надпочечников и при внезапном уменьшении дозы или отмене глюкокортикоидов развивается надпочечниковый криз.

Учитывая побочные эффекты глюкокортикоидной терапии, она противопоказана при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии II и III степени, недостаточности кровообращения II и III степени, сахарном диабете, активном туберкулезе и других активных формах инфекции, выраженном остеопорозе, тромбоэмболическом синдроме.

Показания к системной глюкокортикостероидной терапии

При назначении и проведении системной глюкокортикостероидной терапии ревматолог должен принимать во внимание следующие основные положения, изложенные в клинических рекомендациях «Лечение ревматоидного артрита» под редакцией Е.Л.Насонова (Институт ревматологии РАМН, Ассоциация ревматологов России, 2006).

- Глюкокортикостероиды (ГКС) в низких дозах (преднизолон <10 мг/сут) эффективно контролируют клинические проявления, обусловленные воспалением суставов;
- при раннем ревматоидном артрите лечение глюкокортикоидами в низких дозах в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами ассоциируется с более выраженным клиническим улучшением и большей частотой развития ремиссии, чем монотерапия базисными противовоспалительными препаратами;
- ГКС могут потенцировать действие базисных противовоспалительных препаратов в отношении замедления прогрессирования деструкции суставов при раннем ревматоидном артрите, причем этот эффект сохраняется после завершения приема ГКС;
- по возможности не следует использовать ГКС в качестве монотерапии, а применять в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами;
- при отсутствии особых показаний доза ГКС не должна превышать 10 мг/сут (в перерасчете на преднизолон).

В настоящее время показания к глюкокортикостероидной терапии рассматриваются с учетом не только клинических особенностей и форм ревматоидного артрита, но и с учетом суточных доз и методики системной глюкокортикостероидной терапии.

Как указывают Е.Л.Насонов, В.Н.Чичасова, Е.В.Супоницкая (2004), согласно современной номенклатуре, под «низкими» («малыми») дозами подразумевают дозу глюкокортикоидов <7,5 мг/сут (в пересчете на пренизолон), под средними – >7,5 до 35 мг/сут и под «высокими» – >30 мг/сут.

Д.Е.Каратеев (2007) низкими дозами обозначает дозу преднизолона до 10 мг/сут, метилпреднизолона – до 8 мг/сут.

В национальном руководстве «Ревматология» Ассоциации ревматологов России (2008) под ред. Е.Л.Насонова и В.А.Насоновой излагаются следующие *показания для назначения низких доз глюкокортикостероидных препаратов*:

- подавление воспаления суставов до начала действия базисных противовоспалительных средств;
- подавление воспаления суставов при обострении ревматоидного артрита или развитии осложнений при лечении базисными препаратами;
- неэффективность нестероидных и базисных противовоспалительных препаратов;
- наличие противопоказаний к применению НПВП (например, у лиц пожилого возраста с «язвенным» анамнезом и/или нарушением функции почек);
- достижение ремиссии при некоторых вариантах ревматоидного артрита (например, при серонегативном ревматоидном артрите у лиц пожилого возраста, напоминающем ревматическую полимиалгию).

К этим показаниям считаем целесообразным добавить также наличие противопоказаний или непереносимость базисных препаратов, модифицирующих течение заболевания.

В настоящее время основным методом системной глюкокортикоидной терапии признан метод перорального применения малых доз глюкокортикостероидов (обычно преднизолона или метилпреднизолона).

Методика лечения ревматоидного артрита малыми дозами глюкокортикостероидов

По вышеперечисленным показаниям назначают преднизолон в суточной дозе 5-7,5 мг, обычно не

https://t.me/medknigi

больше 7,5-10 мг или метилпреднизолон (метипред, медрол) в суточной дозе 4-6 мг, обычно не больше 8 мг. Препарат назначается утром, обычно в 8 ч, так как именно в это время наблюдается наибольшая активность пучковой зоны коры надпочечников и при приеме суточной дозы ГКС в это время вероятность угнетения надпочечников наименьшая. Если такой метод приема глюкокортикостероидов не обеспечивает уменьшения скованности и боли в суставах на длительный промежуток времени, можно назначить 2/3 дозы (например, преднизолона 5 мг) в 8 часов утра и 1/3 дозы (например, 2,5 мг преднизолона) в 10-12 часов, то есть вся суточная доза преднизолона принимается дробно (в 2 приема), но в первой половине дня.

Я.А.Сигидин, Г.В.Лукина (2001) в книге «Ревматоидный артрит» указывают, что «почти всегда целесообразно сначала назначить 10 мг в сутки, а при отсутствии достаточного эффекта в первые 2-3 дня увеличить суточную дозу преднизолона до 15 мг».

Первоначально назначенную дозу глюкокортикостероида пациент принимает до явного клинического и лабораторного улучшения, а потом медленно и постепенно доза снижается на 1,25-0,62 мг (т.е. на 1/4-1/8 таблетки преднизолона) каждые 7 дней до полной отмены препарата или до минимальной поддерживающей дозы (если препарат невозможно совершенно отменить). Нередко в процессе снижения суточной дозы ГКС вновь усиливается суставной синдром (нарастает интенсивность экссудативных проявлений, усиливаются болевые ощущения), нарастают лабораторные признаки активности воспалительного процесса. Указанные явления свидетельствуют о недостаточной дозе принимаемого препарата и указывают на необходимость возврата к предыдущей дозе, которая была эффективной, и приостановки дальнейшего снижения дозы.

Существует рекомендация назначать всю суточную или поддерживающую дозу ГКС через день для уменьшения его ингибирующего эффекта на функцию коры надпочечников. Однако при этом противовоспалительный эффект глюкокортикостероидной терапии значительно снижается, больные чувствуют себя хуже, так как лечебное действие препаратов при такой методике их приема значительно снижается. Поэтому альтернирующий метод приема глюкокортикостероидов (прием препарата через день) может быть рекомендован при наиболее легких вариантах течения ревматоидного артрита с минимально выраженной активностью или на том этапе снижения доз, когда поддерживающая доза становится минимальной. Однако если при использовании альтернирующей методики лечения глюкокортикостероидами вновь усиливаются суставной синдром (боли, экссудативные явления) и утренняя скованность, необходимо вернуться к ежедневному приему ГКС.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о возможности применения низких доз глюкокортикоидных препаратов в качестве базисных средств, способных затормозить прогрессирование заболевания, то есть, прежде всего, прогрессирование эрозивного процесса в пораженных суставах. К этому имеются определенные предпосылки, вытекающие из механизмов действия ГКС. С одной стороны, они обладают мощным и быстро наступающим противовоспалительным действием, быстро купируют воспаление синовии (механизм противовоспалительного действия описан выше), с другой стороны, способны затормозить хрящевую и костную деструкцию при ревматоидном артрите. Именно последнее свойство малых доз ГКС позволяет рассматривать их как препараты базисной терапии.

Я.А.Сигидин, Г.В.Лукина (2001) указывают, что «главной причиной ревматоидной деструкции является разрушающее действие агрессивно растущего паннуса и продуцируемых им протеолитических протеиназ, особенно коллагеназы». Клетками паннуса (фибробластами, макрофагами) и эндотелиоцитами вновь образованных сосудов синтезируются интерлейкин-1, фактор некроза опухоли-α и γ-интерферон, под влиянием которых активируются протеиназы, вызывающие костно-суставную деструкцию при ревматоидном артрите. Малые дозы глюкокортикостероидных гормонов ингибируют активность клеток паннуса, продукцию названных цитокинов и, следовательно, протеиназ. В итоге под влиянием препаратов ГКС тормозится деструкция суставов при ревматоидном артрите. Эти положения были подтверждены в контролируемых исследованиях Д.Е.Гусева и Я.А.Сигидина (1996), Zeidler (1998), которые показали, что преднизолон в суточных дозах 5-10 мг тормозит деструкцию суставов. Проведены также исследования, которые доказали, что глюкокортикостероиды способны замедлять рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов при ревматоидном артрите (Van Everdingen и соавт., Jacobs и соавт., 2006), причем этот эффект сохраняется в течение длительного времени: по данным исследования COBRA, в течение 5 лет (Landewe и соавт., 2002); по данным Jacobs (2006), более 3 лет.

«Базисный» эффект монотерапии глюкокортикоидами при раннем ревматоидном артрите убедительно доказан в двойном слепом плацебо-

https://t.me/medknigi

контролируемом исследовании van Everdinger и соавт. (2002).

Важным клиническим аспектом применения глюкокортикостероидных препаратов является их способность усиливать действие базисных средств в отношении замедления прогрессирования деструкции суставов при «раннем» ревматоидном артрите (Machold и соавт., 1998; Emery и соавт., 2002; Conn, Lim, 2003). Ранняя активная терапия комбинированным назначением ГКС и базисных препаратов значительно улучшает отдаленный прогноз при ревматоидном артрите.

Таким образом, способность малых доз глюкокортикостероидных препаратов замедлять прогрессирование деструкции суставов при ревматоидном артрите («базисный» эффект) и значительно улучшать функцию суставов в настоящее время считается доказанной. Однако в связи с высоким риском развития побочных эффектов при системной глюкокортикостероидной терапии применять ГКС необходимо строго по вышеизложенным показаниям. В ходе лечения необходимо тщательно ежедневно анализировать клиническую симптоматику и своевременно диагностировать побочные эффекты ГКС (они изложены выше). Следует отметить, что вероятность и выраженность неблагоприятных эффектов глюкокортикостероидной терапии находятся в прямой пропорциональной зависимости от суточной дозы и длительности приема глюкокортикоидных препаратов. Системная терапия малыми дозами ГКС сравнительно редко вызывает выраженные побочные эффекты даже при длительном применении глюкокортикостероидов. К тому же многие неблагоприятные эффекты хорошо корригируются дополнительными лекарственными средствами. В частности, при повышении артериального давления следует назначить гипотензивную терапию, при возникновении диспепсических явлений — ингибиторы протонной помпы. Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина (2001) указывают, что реальная угроза образования язв возникает только при использовании суточных доз преднизолона свыше 15 мг.

При развитии эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны препараты ГКС лучше отменить. С целью профилактики остеопороза рекомендуется назначение препаратов кальция и витамина D_3 (например, в виде препарата Кальций-D_3-Никомед). О лечении остеопороза см. с. 1360.

При лечении ГКС обычно отпадает необходимость в одновременном применении НПВП. Однако иногда их применение может быть оправдано, если снижение дозы глюкокортикостероидов сопровождается усилением или рецидивом суставного синдрома. Нестероидные противовоспалительные препараты нередко применяют и на фоне лечения малыми дозами глюкокортикостероидов, если последние уменьшают суставной синдром недостаточно (особенно когда сохраняются выраженные боли в суставах). В этом случае добавление НПВП к ГКС позволяет купировать болевой синдром, не увеличивая их дозы.

Заканчивая обсуждение этого раздела, следует подчеркнуть, что лечение только ГКС, без базисных препаратов, редко дает возможность эффективно контролировать течение ревматоидного артрита.

Как правило, при отсутствии противопоказаний лечение глюкокортикоидами комбинируется с базисными препаратами.

Лечение средними и высокими дозами глюкокортикостероидных препаратов

Глюкокортикостероидные препараты в средних и высоких дозах (15 мг/сут и более, обычно 30-40 мг в пересчета на преднизолон) назначаются для лечения тяжело протекающего ревматоидного артрита с системными проявлениями (серозиты, васкулиты, синдром гемолитической анемии), высокой температурой тела (псевдосептическая форма ревматоидного артрита), синдрома Фелти с гранулоцитопенией.

Первоначальная доза ГКС пропорциональна тяжести клинических проявлений и выраженности воспалительного синдрома и применяется ежедневно до купирования симптоматики (обычно на это уходит 4-6 недель). После получения клинического и лабораторного эффекта производится постепенное снижение суточной дозы глюкокортикоидов с переходом на лечение низкими дозами.

Следует отметить, что согласно современным представлениям, ГКС в средних и высоких дозах не обладают самостоятельным влиянием на течение ревматоидного артрита и развитие эрозивного процесса в суставах (Д.Е.Каратеев, 2007).

К сожалению, в некоторых случаях не удается полностью отменить ГКС и больные принимают их годами или даже пожизненно.

При лечении средними и высокими дозами глюкокортикостероидных препаратов существует большая вероятность развития побочных эффектов, причем они могут быть значительно выражены. Необходимо своевременно их диагностировать и проводить мероприятия по их устранению или коррекции.

В клинических рекомендациях «Лечение ревматоидного артрита» под ред. Е.Л.Насонова (2006) предлагается до назначения лечения глюкокор-

https://t.me/medknigi

тикоидами обязательно изменять артериальное давление и проводить костную денситометрию у больных с высоким риском развития остеопороза. В ходе лечения ГКС рекомендуется в динамике производить определение глюкозы в моче и уровня липидов в крови, обращать внимание на развитие полиурии, полидипсии, отеков, одышки, ожирения, нарушение зрения.

Пульс-терапия глюкокортикостероидами

Пульс-терапия глюкокортикостероидными препаратами – это внутривенное введение сверхвысоких, ударных доз ГКС. Как правило, для пульс-терапии используется метилпреднизолон в виде препаратов метипред или метилпреднизолона натрия сукцинат («солу-медрол»), можно проводить пульс-терапию преднизолоном, реже применяется дексаметазон.

Я.А.Сигидин, Г.В.Лукина (2001) формулируют *показания для пульс-терапии* при ревматоидном артрите следующим образом:

- резистентный ко всем другим видам лечения тяжело протекающий ревматоидный артрит, значительно нарушающий качество жизни больного. В этой ситуации пульс-терапия может быть проведена больному сразу после его поступления в стационар;
- угрожающий жизни васкулит и другие тяжелые внесуставные проявления ревматоидного артрита (полисерозит, аутоиммунная тромбоцитопения и др.);
- необходимость срочного, хотя бы кратковременного восстановления функциональных способностей больного, прежде всего его подвижности.

В клинических рекомендациях «Лечение ревматоидного артрита» под ред. Е.Л.Насонова (Институт ревматологии РАМН, 2006) указывается, что пульс-терапия глюкокортикоидами применяется у пациентов с тяжелыми системными проявлениями ревматоидного артрита и позволяет достигнуть быстрого (в течение 24 часов), но кратковременного подавления активности воспалительного процесса в суставах. Это, конечно, значительно улучшает качество жизни больных ревматоидным артритом. По мнению Я.А.Сигидина и Г.В.Лукиной (2001), у многих больных с тяжелым течением ревматоидного артрита повторная пульс-терапия глюкокортикостероидами позволяет длительно (от нескольких дней до нескольких недель) поддерживать клиническое улучшение, достигнутое после первого курса.

Следует отметить, что пульс-терапия ГКС не замедляет прогрессирование деструкции суставов и не улучшает прогноз больных с ревматоидным артритом, поэтому она применяется только по вышеизложенным показаниям.

Пульс-терапия осуществляется следующим образом: внутривенно капельно в течение 30-60 мин. вводятся большие дозы метилпреднизолона (не менее 1 г) 1 раз в день на протяжении 3 суток. С.К.Соловьев и соавт. (2001) рекомендуют дозу метипреда 15-20 мг/кг массы тела больного или 1000 мг/м^2 поверхности тела в день. Лекарственная форма метилпреднизолона натрия сукцинат, используемая для внутривенного вливания, выпускается под торговым названием «Солу-Медрол». Солу-медрол при внутривенном введении в течение 1 ч достигает максимальной концентрации в плазме с последующим быстрым снижением ее в течение 6-7 ч. Через 4 дня в периферической крови обнаруживают только следы активного метилпреднизолона, недостаточные для депо-эффекта. Однако метилпреднизолон активно накапливается в эритроцитах, некоторых висцеральных тканях и головном мозге. Метилпреднизолон обладает способностью в большей степени депонироваться в воспаленных, чем в нормальных тканях. Эти фармакологические свойства солу-медрола, а также минимальная минералкортикоидная активность позволяют рассматривать его как средство выбора для пульс-терапии. Больным пожилого возраста с тенденцией к артериальной гипертензии и поражением миокарда более целесообразно введение меньших доз солу-медрола (250-500 мг) в течение нескольких дней.

При пульс-терапии дексаметазоном используется доза 100-120 мг, методика пульс-терапии та же, что при использовании метилпреднизолона.

Пульс-терапию у больных РА с наиболее тяжелыми формами, ревматоидным васкулитом необходимо сочетать с активной цитостатической терапией, в первую очередь циклофосфамидом, так как только комбинированная терапия позволяет реально улучшить прогноз заболеваний (методику комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом – см. в разделе «Базисные средства», с. 1077).

Преимуществом пульс-терапии метилпреднизолоном является достаточно низкая частота побочных действий, а также возможность в дальнейшем использовать более низкие дозы глюкокортикоидов для поддерживающей терапии. Вместо метилпреднизолона в пульс-терапии можно использовать преднизолон в той же дозе.

Побочные эффекты пульс-терапии

Частые: гиперемия лица, изменение вкусовых ощущений, транзиторная артериальная гипер-

https://t.me/medking

тензия, транзиторная гипергликемия, артрит, артралгии, миалгии.

Редкие: некупирующаяся икота, анафилактические реакции, коллапс, неврологические расстройства (судороги, галлюцинации, головные боли, тошнота), диссеминация инфекции, внезапная смерть (тяжелые аритмии, в том числе фибрилляция желудочков на фоне электролитных нарушений — гипокалиемии).

При пульс-терапии запрещается применение фуросемида.

Базисные (модифицирующие болезнь) противовоспалительные препараты

Базисные (болезнь-модифицирующие) противовоспалительные препараты — это лекарственные средства, которые существенно влияют на основные патогенетические факторы ревматоидного артрита, а также на его течение и прогрессирование. Базисные препараты являются основой лечения ревматоидного артрита, так как согласно результатам многочисленных исследований с позиций доказательной медицины они способны затормозить развитие костных эрозий и деструкцию суставных хрящей и предотвратить развитие необратимой деформации суставов. Однако важнейшим условием для реализации этой способности базисных препаратов является раннее их назначение (обычно сразу или не позже 3 месяцев после постановки достоверного диагноза ревматоидного артрита). По данным метаанализа Anderson и соавт. (2000), включающем результаты 14 рандомизированных контролируемых исследований, пациенты, длительно страдающие ревматоидным артритом, хуже реагируют на лечение базисными препаратами, чем больные, получающие эти препараты в ранний период заболевания. Большое практическое значение имеет исследование Mottonen и соавторов (2002), которые на основании полученных результатов смогли сделать вывод о том, что позднее назначение базисных препаратов (через 3-6 месяцев от начала заболевания) ассоциируется со снижением эффективности монотерапии этими препаратами. По данным Kroot и соавт. (2000), при раннем начале лечения базисными болезнь-модифицирующими препаратами не наблюдается увеличения риска преждевременной смертности, характерной для пациентов с ревматоидным артритом, не получающих это лечение.

Вместе с тем, необходимо отметить, что не все базисные препараты одинаково эффективно замедляют прогрессирование ревматоидного артрита. Например, хинолиновые препараты Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина (2001) называют наиболее слабыми среди всех патогенетических препаратов, а Н.И.Коршунов (2005) указывает на сомнительный эффект D-пеницилламина. Далеко не все базисные препараты одинаково часто применяются при ревматоидном артрите в связи с разной их эффективностью, различной степенью токсичности, стоимостью. Эти вопросы будут обсуждены далее. Для базисных препаратов характерно позднее наступление терапевтического эффекта.

Базисные препараты для лечения ревматоидного артрита представлены в **табл. 67.15** (с. 1066).

Основные общие положения в отношении применения базисных лекарственных препаратов при ревматоидном артрите

Практическому врачу перед началом лечения ревматоидного артрита целесообразно принять к сведению следующие основные положения, сформулированные в клинических рекомендациях «Лечение ревматоидного артрита» под ред. Е.Л.Насонова (НИИ ревматологии РАМН, Ассоциация ревматологов России, 2006):

- основой лечения ревматоидного артрита является применение базисных противовоспалительных препаратов;
- у больных со стойким и/или эрозивным артритом лечение базисными препаратами должно начинаться как можно раньше (в пределах 3 месяцев от момента развития клинической симптоматики, даже если она формально не соответствует диагностическим критериям ревматоидного артрита («недифференцированный артрит»), так как раннее начало лечения базисными препаратами улучшает функцию суставов и замедляет прогрессирование деструкции суставов; позднее назначение базисных препаратов (через 3-6 месяцев от начала болезни ассоциируется со снижением эффективности монотерапии базисными препаратами; эффективность базисных препаратов ниже при большей продолжительности ревматоидного артрита;
- в ходе лечения базисными препаратами необходимо 1 раз в 3 месяца оценивать динамику активности ревматоидного артрита по индексу DAS (см. с. 1032); подбор базисного препарата с учетом динамики индекса активности DAS повышает эффективность лечения при раннем ревматоидном артрите;
- лечение ревматоидного артрита базисными препаратами необходимо продолжать даже при снижении активности заболевания и в пе-

https://t.me/medknigi

Таблица 67.15. Базисные (болезнь-модифицирующие) препараты для лечения ревматоидного артрита

Группы препаратов в зависимости от химической структуры и механизмов действия	Названия препаратов и их аналогов
1. Цитостатики антиметаболического действия	• метотрексат (аметоптерин) • азатиоприн (имуран)
2. Цитостатики алкилирующего действия	• циклофосфамид (циклофосфан, эндоксан) • хлорамбуцил (хлорбутин, лейкеран)
3. Препараты золота	• для парентерального применения: ауротиомалат натрия (кризанол, миокризин, тауредон), для перорального применения: триэтилфосфин золота (ауранофин)
4. Сульфаниламидные препараты	• сульфасалазин (салазопирин, азопирин) • салазопиридазин
5. Производные хинолина (4-аминохинолиновые препараты)	• хлорохин (хингамин, делагил, резохин) • гидроксихлорохин (плаквенил)
6. D-пеницилламин	• купренил
7. Циклоспорин	• циклоспорин А • сандиммун • неорал
8. Тимодепрессин – синтетический пептидный иммунодепрессант	• тимодепрессин
9. Лефлуномид	• арава
10. Тетрациклиновый антибиотик	• миноциклин (миноцин)
11. Биологические агенты (биологические модификаторы иммунного ответа)	
- химерные моноклональные антитела к ФНО-α	• инфликсимаб (ремикейд)
- человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО-α	• адалимумаб (хумира)
- растворимые рецепторы ФНО-α, соединенные с IgG	• этанерцепт
- антагонисты рецепторов ИЛ-1	• анакинра
- растворимый рецептор к ИЛ-1	• рилонацепт
- антитела к рецепторам ИЛ-6	• тоцилизумаб (актемра)
- моноклональные антитела к рецепторам Т-лимфоцитов	• абатацепт
- моноклональные антитела к рецепторам (CD20) В-лимфоцитов	• ритуксимаб (мабтера)
- моноклональные антитела к интерферону-γ	• окрелизумаб

риоде ремиссии, потому что отмена препарата нередко приводит к обострению; кроме того, эрозивно-деструктивные изменения в суставах могут в ряде случаев прогрессировать даже при снижении активности ревматоидного артрита и развитии ремиссии;

- при наступлении ремиссии возможно снижение дозы базисного противовоспалительного препарата, если при этом заболевание не обостряется;
- в ходе лечения должен осуществляться постоянный контроль не только за эффективностью, но и за возможными побочными эффектами базисных препаратов;
- женщинам детородного возраста необходима контрацепция во время лечения базисными препаратами.

Таким образом, базисные противовоспалительные средства являются основой современного лечения ревматоидного артрита и должны

https://t.me/medknigi

назначаться больному ревматоидным артритом незамедлительно при отсутствии противопоказаний (рис. 67.5, с. 1134). Это особенно важно для больных ревматоидным артритом, которые имеют *неблагоприятные прогностические критерии* (Pincus и соавт., 1992):

- большое число воспаленных суставов;
- женский пол;
- высокие показатели острофазовых белков (высокие уровни СОЭ и С-РБ);
- выраженные ранние функциональные нарушения;
- высокий титр ревматоидного фактора в крови;
- наличие внесуставных проявлений;
- низкий социально-экономический статус;
- длительный период до назначения базисных средств.

К этим факторам Е.Л.Насонов (2002) добавляет также и такие, как начало заболевания в пожилом возрасте, семейный анамнез по ревматоидному артриту, раннее развитие эрозий в суставах, а Н.А.Шостак и соавт. (2007) – стероидозависимость с невозможностью уменьшить поддерживающую дозу преднизолона <7,5 мг/сут.

Как указывалось ранее, особенностью базисных препаратов является медленное наступление терапевтического эффекта. Поэтому на первом этапе лечения рекомендуется комбинация базисных и нестероидных противовоспалительных препаратов, а нередко и глюкокортикостероидов (см. выше).

При отсутствии эффекта от базисной монотерапии, а при тяжелом течении заболевания – сразу, необходимо проводить комбинированное лечение базисными препаратами (см. далее). Следует отметить, что лечение необходимо начинать с наиболее эффективных базисных препаратов и при развитии клинического улучшения проводить неопределенно долго (нередко пожизненно).

Цитостатики антиметаболического действия

Цитостатики-иммунодепрессанты, независимо от принадлежности к химической группе, имеют некоторые общие механизмы действия, которые заключаются в следующем:

- торможение гуморального и клеточного звеньев иммунитета, торможение аутоиммунных реакций, ингибирование синтеза аутоантител и продукции иммунных комплексов;
- стабилизация лизосомных мембран и ингибирование выхода из лизосом протеолитических ферментов;
- непосредственное противовоспалительное действие.

Разумеется, важнейшим общим механизмом действия всех цитостатиков является подавление аутоиммунных процессов, имеющих огромное значение в развитии агрессивного синовиита, являющегося облигатным проявлением ревматоидного артрита.

К цитостатикам антиметаболического действия относятся метотрексат и азатиоприн.

Лечение ревматоидного артрита метотрексатом

Метотрексат (аметоптерин) в настоящее время считается лучшим и наиболее доступным среди классических базисных препаратов, он является препаратом выбора («золотым стандартом») лечения серопозитивного активного ревматоидного артрита. Объясняется это следующими обстоятельствами:

- наилучшим соотношением показателей эффективность/токсичность по сравнению с другими базисными препаратами;
- сопоставимостью по клиническому эффекту и замедлению скорости образования костных эрозий с препаратами золота, которые до сих пор считаются одними из наиболее эффективных базисных препаратов в лечении ревматоидного артрита;
- снижением под влиянием лечения метотрексатом риска летальности, в том числе кардиоваскулярной (Chou и соавт., 2002; Borchers и соавт., 2004; Pincus и соавт., 2003; Е.Л.Насонов, 2005).

Механизм терапевтического действия метотрексата

Метотрексат является антиметаболитом, по структуре он напоминает фолиевую кислоту, но отличается от нее заменой аминогруппы на карбоксильную группу в 4 положении птеридиновой молекулы и добавлением метиловой группы в 10 положении 4-аминобензойной кислоты. Метотрексат рассматривают как антагонист фолиевой кислоты. Основным механизмом действия метотрексата является угнетение активности фермента дигидрофолатредуктазы в клетках, в том числе иммунокомпетентных, что обусловливает цитостатический иммунодепрессивный эффект. Как известно, в организме человека фолиевая кислота расщепляется дигидрофолатредуктазой с образованием активных дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот, которые принимают участие в превращении гомоцистеина в метионин, а также

https://t.me/medknigi

в образовании пуриновых нуклеотидов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Таким образом, метотрексат, ингибируя фермент дигидрофолатредуктазу, подавляет в клетках синтез и репарацию ДНК, клеточный митоз. Установлено, что наиболее выраженное цитостатическое действие метотрексата проявляется в S-фазе клеточного цикла (фазе синтеза). Метотрексат угнетает также синтез РНК и белка, но в меньшей мере.

Наряду с иммунодепрессантным, метотрексат обладает также и непосредственным противовоспалительным эффектом, который объясняется следующим образом. В очагах воспаления метотрексат повышает образование мощного эндогенного антивоспалительного медиатора аденозина. На мембранах различных клеток экспрессируются 4 типа аденозиновых рецепторов (A1, A2α, A2β, A3). В низких концентрациях аденозин реагирует с A1 рецепторами нейтрофилов, что усиливает образование супероксидных анионов, хемотаксис нейтрофилов и оказывает противовоспалительный эффект. В высоких концентрациях (под влиянием метотрексата в очагах воспаления создается высокая концентрация аденозина) аденозин взаимодействует преимущественно с A2-рецепторами активированных нейтрофильных лейкоцитов, что приводит к подавлению воспаления. Активация A2-аденозиновых рецепторов сопровождается угнетением синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1, фактора некроза опухоли-α), повышением синтеза противовоспалительного цитокина ИЛ-10, подавлением продукции супероксидных радикалов, экспрессии ЦОГ-2, прилипания нейтрофилов к эндотелиоцитам и их миграции через посткапиллярные венулы в зону воспаления, роста синовиальных фибробластов. Одновременно снижается функция Т-лимфоцитов.

В последние годы установлено, что противовоспалительный эффект метотрексата частично реализуется также за счет индукции апоптоза (запрограммированной клеточной смерти) активированных Т-лимфоцитов, фибробластов, моноцитов, макрофагов, синовиоцитов (все эти активированные клетки участвуют в патогенезе ревматоидного артрита).

Важным аспектом действия метотрексата является его способность подавлять активность матриксных металлопротеиназ, которые оказывают повреждающее влияние на суставной хрящ. Метотрексат, ингибируя активность металлопротеиназ, уменьшает деструкцию хряща при ревматоидном артрите.

В последнее время уделяется большое внимание способности метотрексата уменьшать экспрессию Fc-рецепторов на моноцитах и макрофагах. У больных ревматоидным артритом отмечается увеличение экспрессии Fc-рецепторов на указанных клетках, благодаря чему иммунные комплексы, содержащие ревматоидный фактор, активируют моноциты (макрофаги), и эта активация приводит к «презентации» антигенов, развитию цитотоксических реакций, синтезу провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления. Следовательно, снижение экспрессии Fc-рецепторов под влиянием метотрексата способствует проявлению его иммунодепрессантного и противовоспалительного действия.

Таким образом, метотрексат обладает выраженным иммунодепрессантным и противовоспалительным действием, что обусловливает положительный терапевтический эффект при лечении метотрексатом ревматоидного артрита.

Формы выпуска и фармакокинетика

Метотрексат выпускается:

- в таблетках по 2,5; 5 и 10 мг;
- в виде лиофилизированного порошка для инъекций во флаконах, содержащих 5; 20; 50; 100 мг.

После приема внутрь метотрексат абсорбируется в желудочно-кишечном тракте за счет активного транспорта, при приеме дозы 10-25 мг абсорбция препарата в среднем составляет 60-70%, а биодоступность – около 50%. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 2-4 часа (по некоторым данным через 1 час) после приема. Метотрексат можно принимать с пищей, так как биодоступность и уровень абсорбции при этом существенно не изменяются, однако максимальная концентрация достигается на 30-40 минут позже по сравнению с приемом до еды.

Метотрексат метаболизируется преимущественно в печени с образованием метаболита, ингибирующего дегидрофолатредуктазу и синтез тимидина. Период полувыведения метотрексата при приеме внутрь колеблется от 2 до 6 часов (по некоторым данным, до 9 часов), экскреция происходит преимущественно почками и в меньшей степени – с желчью. Несмотря на сравнительно быстрое выведение метотрексата из крови, его метаболиты обнаруживаются в клетках в течение 7 и даже более дней после однократного приема препарата. Метотрексат интенсивно накапливается в синовиальной ткани сустава и в костях, в этих тканях содержание препарата в 10 раз превышает его концентрацию в плазме крови.

https://t.me/medknigi

Методика лечения ревматоидного артрита метотрексатом

Как правило, метотрексат назначается внутрь 1 раз в неделю, при этом суточная доза принимается дробно в 3 приема с 12-часовым интервалом. Начальная доза метотрексата обычно составляет 7,5 мг в неделю, ее можно распределить следующим образом: по 2,5 мг в понедельник в 8 и в 20 ч и в 8 ч во вторник, затем перерыв до 8 ч следующего понедельника и т.д. У лиц пожилого возраста и с признаками нарушения функциональной способности почек рекомендуется начальная доза 5 мг/нед. При почечной недостаточности и тяжелом поражении легких лечение метотрексатом не назначается. Клиническая эффективность и переносимость, токсичность метотрексата оцениваются приблизительно через 4 недели. При нормальной переносимости препарата через 4-8 недель можно увеличивать дозу на 2,5 мг/нед. Величина клинически эффективной дозы весьма индивидуальна у каждого больного и может колебаться от 7,5 до 25 мг/нед. Более высокая доза может быть более эффективна, однако общепринято считать, что увеличивать дозу более 25-30 мг/нед нецелесообразно, так как нарастание эффекта не доказано, а токсичность резко возрастает. На фоне приема метотрексата обязателен прием фолиевой кислоты в дозе 5-10 мг/нед после приема метотрексата, что уменьшает риск развития побочных гастроэнтерологических и гематологических эффектов.

Лечебный эффект метотрексата начинает проявляться у большинства больных ревматоидным артритом к концу первого месяца лечения (поэтому и вопрос об увеличении дозы препарата решается обычно через 4 недели) и затем нарастает. Полное отсутствие признаков улучшения после 2 месяцев лечения обычно указывает на неэффективность примененной дозы и требует ее увеличения. Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина (2001) указывают, что первыми признаками лечебного действия метотрексата обычно бывают уменьшение суставных болей, слабости, утомляемости, снижение повышенной температуры тела, а снижение выраженности экссудативных изменений в суставах, внесуставных проявлений болезни и лабораторных признаков активности отмечается позже. Максимальный терапевтический эффект метотрексата обычно развивается через 3-4 мес. (нередко через 1-2 мес.), после чего выходит на плато.

При отсутствии терапевтического эффекта при пероральном приеме метотрексата необходимо исключить нарушение его абсорбции в желудочно-кишечном тракте в связи с его поражением или сопутствующими заболеваниями, что не позволяет получить оптимальной терапевтической концентрации метотрексата в плазме крови. В этом случае, а также при развитии токсических реакций со стороны желудочно-кишечного тракта необходимо решить вопрос о возможности парентерального применения метотрексата.

При ревматоидном артрите обычно приходится сочетать лечение метотрексатом и нестероидными противовоспалительными препаратами, особенно в начальном периоде, когда еще не проявился лечебный эффект метотрексата. Согласно данным Stewant и соавт. (1991), такие НПВП, как ибупрофен, напроксен, кетопрофен и особенно салицилаты могут существенно снижать клиренс метотрексата, в то время как этодолак, пироксикам, мелоксикам, коксибы не изменяют фармакокинетику метотрексата. Однако принято считать, что влияние НПВП на клиренс метотрексата не вызывает тяжелых клинических последствий, если недельная доза метотрексата не превышает 7,5 мг, а по некоторым данным — 17 мг.

Важно также отметить, что снижение клиренса метотрексата приблизительно на 20% отмечается у пациентов, получающих длительную терапию глюкокортикостероидами (Lafforgue и соавт., 1993).

Не рекомендуется прием ко-тримоксазола (бисептола) больным, принимающим метотрексат, так как ко-тримоксазол является антагонистом фолатов и может увеличить частоту и выраженность побочных эффектов метотрексата.

Возможные побочные эффекты метотрексата

Побочные эффекты при лечении метотрексатом встречаются в среднем у 22% больных (Suarez-Almazor и соавт., 2004), причем их частота и выраженность находятся в прямой зависимости от дозы препарата: лечение метотрексатом в высокой дозе чаще сопровождается развитием неблагоприятных реакций. Выделяют следующие *клинические проявления* побочных эффектов метотрексата:

- **Поражение кожи и слизистых оболочек** (стоматит, алопеция, крапивница, кожный васкулит); стоматит поддается лечению фолиевой кислотой.
- **Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта** (тошнота, рвота, замедление рубцевания язв гастродуоденальной зоны); диспепсические явления обычно появляются в первые дни лечения и проходят через 3-4 дня. Развитие изменений со стороны ЖКТ обусловлено накоплением полиглютамированных метаболитов метотрексата в слизистой оболочке желудка и кишечника. При значительно выраженных диспепсических проявлениях необходимо переходить на парен-

теральное применение метотрексата.

- **Поражение печени** наиболее часто характеризуется транзиторным увеличением уровня аминотрансфераз в крови, причем максимальный уровень наблюдается через 5-6 дней от начала лечения и держится около 1-2 недель, затем нормализуется. Двукратное повышение содержания трансаминаз в крови при лечении метотрексатом наблюдается приблизительно у 5-7% больных и не требует отмены препарата. Более значительное повышение активности аминотрансфераз большей частью свидетельствует о развитии токсического фиброза печени, может иметь место у 3-10% больных, получающих метотрексат. По мере продолжения лечения метотрексатом развившийся фиброз печени прогрессирует, что связано с кумуляцией препарата. Риск развития фиброза печени особенно высок у больных с избыточной массой тела, у лиц, злоупотребляющих алкоголем, у носителей вирусов гепатита В и С, а также при одновременном лечении какими-либо другими гепатотоксичными препаратами и при отсутствии лечения фолиевой кислотой, при наличии сахарного диабета и гиперлипидемии.

 Если до начала лечения метотрексатом у больного не было признаков заболевания печени и уровень аминотрансфераз в крови был нормальным, рекомендуется контролировать их содержание в крови каждые 1-3 месяца в ходе лечения метотрексатом. Прекращение лечения метотрексатом и биопсия печени рекомендуются при стойком и значительном увеличении уровня аминотрансфераз в крови, особенно у носителей вируса гепатита В и С и лиц, злоупотребляющих алкоголем. Как правило, прекращение лечения метотрексатом нормализует содержание аминотрансфераз в крови и приводит к исчезновению других признаков поражения печени, тем не менее, лечение гепатопротекторами допустимо (см. главу «Лечение хронического гепатита» в III томе руководства, с. 902). Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина (2001) пишут, что «не существует ни одного описания цирроза печени у больных ревматоидным артритом в результате применения метотрексата».

- **Гематологические нарушения** при лечении метотрексатом наблюдаются всего лишь у 1-3% больных и характеризуются развитием лейкопении, тромбоцитопении, мегалобластной анемии, панцитопении. Вероятность развития гематологических осложнений напрямую зависит от дозы метотрексата. Кроме того, риск нарушений со стороны системы кроветворения при лечении метотрексатом значительно возрастает при почечной недостаточности, при одновременном применении других миелотоксических препаратов и лекарственных средств, обладающих антифолатной активностью (например, салицилатов, ко-тримоксазола), наряду с этим сульфасалазин, обладающий антифолатной активностью, не увеличивает частоту гематологических осложнений при одновременном приеме с метотрексатом. Наиболее высок риск развития гематологических осложнений у лиц пожилого возраста. При развитии гематологических осложнений необходимо уменьшить дозу метотрексата, а при выраженных нарушениях системы кроветворения отменить препарат. После прекращения приема метотрексата у большинства больных показатели системы крови нормализуются в течение 2 недель. Однако если этого не происходит, а особенно если гематологические нарушения велики, необходимо применять высокие дозы фолиевой кислоты, может понадобиться лечение колониестимулирующим фактором.

- **Поражение легких** является одним из наиболее тяжелых осложнений лечения метотрексатом, наблюдается у 1-8% больных (Imokawa и соавт., 2000) и характеризуется развитием пневмонита, обычно в течение первого года терапии. Факторами риска развития пневмонита являются пожилой возраст и предшествующее лечению метотрексатом поражение легких. Метотрексатовый пневмонит имеет иммунную природу. К сожалению, в 10-13% случаев он может закончиться летально. Основными его клиническими проявлениями являются сухой кашель, выраженная прогрессирующая одышка, повышение температуры тела, влажные мелкопузырчатые хрипы и крепитация преимущественно в нижних отделах легких, двусторонние инфильтраты на рентгенограммах легких. Метотрексатовый пневмонит трудно отличить от поражения легких за счет самого ревматоидного артрита (ревматоидное легкое). Searles и McKendry (1987) разработали критерии диагностика метотрексатового пневмонита (**табл. 67.16**).

 Как указывалось выше, диагностике пневмонита, возникшего в ходе лечения метотрексатом, способствует наличие четкой связи развития указанных признаков пневмонита с применением метотрексата и их отсутствие до лечения метотрексатом. При развитии пневмонита необходимо отменить метотрексат и начать лечение глюкокортикостероидами – в начальной дозе не менее 60 мг в сутки (по преднизолону).

https://t.me/medknigi

- **Нарушение функции почек** — может наблюдаться у больных преимущественно пожилого возраста на фоне длительного лечения метотрексатом и проявляется снижением клубочковой фильтрации. Предполагается, что при длительной терапии метотрексатом происходит значительное выделение аденозина, который взаимодействует с A1-рецепторами, что приводит к снижению почечного кровотока, при этом возможно повышение уровня креатинина в крови. Вероятность поражения почек возрастает при лечении высокими дозами метотрексата. Следует отметить, что нарушение функции почек при лечении метотрексатом наблюдается редко, однако необходимо в ходе лечения периодически проверять содержание в крови креатинина и мочевины, производить пробу Реберга-Тареева с определением клубочковой фильтрации, общий анализ мочи. При снижении клубочковой фильтрации до величины <50 мл/мин метотрексат необходимо отменить, при небольшом снижении клубочковой фильтрации лечение метотрексатом можно проводить в меньшей дозе, хотя при этом может снизиться его противовоспалительный эффект (вопрос о продолжении лечения решается индивидуально).
- **Поражение сердечно-сосудистой системы** — имеются данные (Landene и соавт., 2000) о том, что у больных ревматоидным артритом, уже имеющих атеросклеротическое поражение артерий, на фоне приема метотрексата увеличивается риск смерти от инфаркта миокарда и других кардиоваскулярных осложнений. Авторы, придерживающиеся этой точки зрения, считают, что на фоне лечения метотрексатом увеличивается дефицит в организме больных фолиевой кислоты и возрастает уровень гомоцистеина, который является фактором прогрессирования атеросклероза и кардиоваскулярного риска. Однако следует отметить, что согласно данным исследования Slot (2001), повышение концентрации гомоцистеина в крови больных ревматоидным артритом может выявляться еще и до начала лечения метотрексатом. Существует также точка зрения (Cronstein и Reiss, 2003), что метотрексат, с одной стороны, в связи с выраженным противовоспалительным эффектом подавляет воспаление в атеросклеротических бляшках, с другой стороны, подавляет развитие атеросклероза в артериях (образующийся в большом количестве аденозин взаимодействует с рецепторами макрофагов и активирует ферменты, участвующие в катаболизме и транспорте холестерина из сосудистой стенки в печень; кроме того, аденозин подавляет образование «пенистых» клеток в стенке артерий).

Таким образом, вопрос о влиянии метотрексата на состояние сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом является недостаточно изученным, имеющиеся данные противоречивы. Однако практическому врачу следует помнить о возможности увеличения кардиоваскулярного риска при лечении мето-

Таблица 67.16. Критерии диагностики метотрексатового пневмонита (Searles и McKendry, 1987)

№ критерия	Характеристика критерия
1.	Острая одышка
2.	Лихорадка >38,0°C
3.	Тахипноэ >28 в 1 мин. и сухой кашель
4.	Рентгенологические признаки наличия легочных интерстициальных или альвеолярных инфильтратов
5.	Количество лейкоцитов в периферической крови <$15,0 \times 10^9$/л (с эозинофилией или без нее)
6.	Отрицательные результаты бактериологического исследования мокроты и крови
7.	Рестриктивный тип дыхательной недостаточности и снижение диффузионной способности легких по данным функциональных легочных тестов
8	Po_2<7,5 кПа при дыхании комнатным воздухом
9.	Гистологические изменения легких, отражающие наличие бронхиолита с гигантскими клетками и отсутствие признаков инфекции

- Определенный диагноз > 6 критериев
- Вероятный диагноз – 5 из 9 критериев
- Возможный диагноз – 4 из 9 критериев

трексатом, особенно у пожилых больных ревматоидным артритом с выраженными атеросклеротическими проявлениями. Целесообразно в ходе лечения метотрексатом проводить контроль состояния сердечно-сосудистой системы, особенно у пожилых больных (электрокардиография, эхокардиография с определением фракции выброса), обязательно рекомендовать прием фолиевой кислоты (она уменьшает уровень гомоцистеина в крови). Желательно периодически определять содержание в крови гомоцистеина (его повышение ассоциируется с прогрессированием атеросклеротических изменений и риском тромбоэмболических осложнений). Коррекция гипергомоцистеинемии производится применением фолиевой кислоты, витамина B_6, нередко витамина B_{12}.

- **Инфекционные осложнения** – установлено, что инфекционные осложнения развиваются у больных ревматоидным артритом на фоне лечения метотрексатом чаще, чем при применении других базисных препаратов. Больные подвержены вирусным инфекциям (грипп, герпес), грибковым инфекциям, чаще (особенно лица пожилого возраста) болеют пневмониями. Предрасположенность к инфекционным заболеваниям на фоне лечения метотрексатом обусловлена снижением защитной функции иммунной системы. При развитии тяжело протекающих инфекционных заболеваний может встать вопрос об отмене метотрексата.
- **Влияние на центральную нервную систему** – у 20-30% больных, получающих лечение метотрексатом, могут быть головные боли, головокружения, ухудшение настроения (подавленность, даже депрессия), светобоязнь. Чаще указанные симптомы наблюдаются у лиц пожилого возраста и при нарушении функции почек. Следует отметить, что описанные неврологические проявления редко бывают выраженными и обычно не требуют прекращения лечения метотрексатом.
- **Ускоренный нодулез** – своеобразное и мало известное практическим врачам осложнение лечения метотрексатом. Оно характеризуется быстрым образованием подкожных узелков, которые располагаются преимущественно на кистях, реже имеют другую локализацию. Метотрексатный нодулез следует отличать от ревматоидных узелков. Метотрексатные узелки обычно меньших размеров по сравнению с ревматоидными, которые бывают величиной до 3-4 см в диаметре. Кроме того, следует учесть, что излюбленная локализация ревматоидных узелков – это область локтевого сустава и разгибательная поверхность лучезапястного сустава, область ахиллова сухожилия, места, подверженные давлению и травматизации (затылок, лопатки, крестец у тяжелых больных, прикованных к постели). В области кистей ревматоидные узелки располагаются редко. Наконец, важным дифференциально-диагностическим признаком является четкая хронологическая связь появления «метотрексатных» узелков с лечением метотрексатом. Морфологические и иммуноморфологические признаки ревматоидных и метотрексатовых узелков во многом сходны. Предположительный механизм образования метотрексатовых узелков заключается в том, что индуцированное метотрексатом высвобождение аденозина стимулирует образование многоядерных гигантских клеток, участвующих в формировании узелков. Лечебные мероприятия при метотрексатном нодулезе не разработаны, единой тактики ведения больных с развитием этого осложнения нет. Одни исследователи считают, что при развитии явного метотрексатного нодулеза лечение метотрексатом следует прекратить, другие считают возможным продолжение лечения, если общее состояние больных не ухудшается. Может оказаться полезным назначение гидроксихлорохина, так как, согласно данным Ahmed и соавт. (2001) и Patatanian и соавт. (2002), лечение гидроксихлорохином приводит к регрессии метотраксат-индуцированного нодулеза.
- **Постдозовые реакции** – о развитии этого осложнения лечения метотрексатом сообщили впервые Halla и Hardin в 1994 г. Постдозовые реакции характеризуются появлением болей в суставах и мышцах, общей слабости, иногда даже повышением температуры тела через 24 часа после приема метотрексата. Указанные симптомы продолжаются около 96 часов и затем проходят, могут снова возобновляться после очередного приема метотрексата. Механизм развития постдозовых реакций не ясен, но иногда они могут стать причиной отказа больного от продолжения лечения метотрексатом. Тактика купирования постдозовых реакций не отработана, можно попытаться на этот период повысить дозу НПВП. При выраженных постдозовых реакциях на применение метотрексата его следует отменить и перейти на лечение другим базисным препаратом (например, лефлуномидом).

Сделанное нами подробное описание возможных побочных эффектов метотрексата не должно служить поводом для неназначения этого базисного препарата больному ревматоидным артритом. Как указывалось выше, метотрексат по-прежнему остается «золотым стандартом» лечения

ревматоидного артрита и должен быть назначен больному как можно быстрее. Информация о возможных побочных эффектах метотрексата позволит вовремя их распознать и внести коррективы в лечение.

Метаанализ результатов большого количества клинических исследований по лечению ревматоидного артрита метотрексатом, опубликованный Maetzel и соавт. в 2000 г., убедительно показал, что метотрексат имеет важнейшее преимущество по сравнению с другими базисными препаратами — возможность его приема в течение длительного времени без снижения эффективности лечения и без развития выраженных побочных эффектов. Большинство больных ревматоидным артритом (50-75%) принимают метотрексат длительно (5-10 лет), что свидетельствует о хорошей переносимости и эффективности препарата. Edwards и соавт. (2004) установили, что длительность приема метотрексата при ревматоидном артрите в среднем составляет 8,1 года, что существенно повышает длительность применения других базисных противовоспалительных препаратов.

Для *уменьшения выраженности побочных эффектов* метотрексата в клинических рекомендациях «Лечение ревматоидного артрита» под ред. Е.Л.Насонова (Институт ревматологии РАМН, Ассоциация ревматологов России, 2006) предлагается:

- использовать нестероидные противовоспалительные препараты короткого действия (по сравнению с противовоспалительными препаратами длительного действия их отрицательное влияние на желудочно-кишечный тракт менее продолжительное);
- уменьшить дозу НПВП до и/или после приема метотрексата;
- перейти на прием другого НПВП (целесообразно применять селективные ЦОГ-2 ингибиторы, например, целекоксиб, нимесулид и др.);
- избегать назначения ацетилсалициловой кислоты и диклофенака (во избежание снижения клиренса метотрексата);
- перейти на парентеральное применение метотрексата (при развитии выраженных диспепсических явлений) и применять противорвотные средства при появлении тошноты и рвоты;
- в день приема метотрексата заменять нестероидные противовоспалительные препараты на глюкокортикостероиды в низких дозах;
- исключить прием алкоголя (он увеличивает токсичность метотрексата) и лекарственных препаратов и пищевых веществ (чай, кофе), содержащих кофеин (он снижает эффективность метотрексата);
- принимать фолиевую кислоту в дозе 5-10 мг/нед после приема метотрексата, но не совмещать ее прием с приемом метотрексата (фолиевая кислота снижает риск развития гастроэнтерологических, печеночных и гематологических побочных эффектов и стоматита);
- исключить прием ко-тримоксазола (он обладает антифолатной активностью).

При *передозировке метотрексата* или развитии острых гематологических побочных эффектов при лечении метотрексатом рекомендуется прием фолиновой кислоты в виде ее кальциевой соли (кальция фолинат или лейковорин). Фолиновая кислота является синтетической формой редуцированного метаболически активного коэнзима фолата (5-формил-тетрагидрофолиевая кислота), для последующего расщепления которого нет необходимости присутствия дегидрофолатредуктазы. Препарат создан для преодоления метаболического блока, возникающего при передозировке метотрексата или применении его в больших дозах.

Кальция фолинат выпускается в капсулах по 15 мг; в ампулах по 1 и 10 мл 0,25% раствора и в ампулах по 3 и 10 мл 1% раствора, а также во флаконах, содержащих 32,4 мг кальция фолината в виде лиофилизированного порошка для инъекций.

Лейковорин выпускается в таблетках, содержащих 15 мг кальция фолината для приема внутрь; в ампулах по 5 мл 0,3% раствора и во флаконах по 3, 5, 10 и 20 мл 1% раствора.

При передозировке метотрексата или при развитии острых гематологических побочных эффектов назначается кальция фолинат (лейковорин) по 15 мг внутрь (в капсулах или таблетках) каждые 6 часов (рекомендуется прием от 2 до 8 доз в зависимости от дозы метотрексата и выраженности его побочных эффектов).

Лечение метотрексатом требует динамического наблюдения за больными (**табл. 67.17**, с. 1074).

В **табл. 67.18** (с. 1075) приведены противопоказания к лечению метотрексатом.

В клинических рекомендациях Ассоциации ревматологов России «Ревматология-2010» под ред. Е.Л.Насонова приводятся следующие лабораторные и клинические нарушения, диктующие необходимость *немедленного прекращения лечения* метотрексатом:

- количество лейкоцитов в периферической крови $<4{,}0\times10^9$/л;
- количество нейтрофилов в периферической крови $<2{,}0\times10^9$/л;
- количество тромбоцитов в периферической крови $<150\times10^9$/л. При названных показателях гемограммы следует отменить не только

https://t.me/medknigi

Таблица 67.17. Рекомендации по динамическому наблюдению за больными, получающими лечение метотрексатом

Обследования до назначения лечения метотрексатом	**Обследования в процессе лечения метотрексатом**
Анализ анамнеза, данных физикального исследования, лабораторных данных, выяснение факторов риска развития побочных эффектов метотрексата	Анализ данных физикального обследования и переносимости метотрексата в стационаре ежедневно, далее амбулаторно 1 раз в неделю перед каждым увеличением дозы метотрексата до оптимальной, далее при хорошей переносимости – в соответствии с планом диспансерного наблюдения
Общий анализ крови	1 раз в неделю до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в 4 недели
Общий анализ мочи	Каждые 2-4 недели, при наличии исходной патологии в анамнезе мочи - чаще
Проба Реберга-Тареева (определение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции по эндогенному креатинину)	1 раз в 1-2 месяца до достижения стабильной дозы, затем 1 раз в 6 месяцев
Определение содержания в крови аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, билирубина и других показателей функциональной способности печени	1 раз в неделю до достижения стабильной дозы, затем 1 раз в 4 недели
Рентгенография легких и сердца, спирография	Повторить при появлении кашля, одышки
Электрокардиография, эхокардиография	Повторить при появлении кардиальной симптоматики. После стабилизации дозы метотрексата ЭКГ 1 раз в 2 месяца при отсутствии кардиальных симптомов

метотрексат, но и другие базисные противовоспалительные препараты;

- двукратное увеличение АЛТ и АСТ или щелочной фосфатазы в сыворотке крови;
- появление кожных сыпей и язв в полости рта;
- необъяснимое снижение уровня альбумина в крови;
- внезапное появление кашля и одышки.

Лечение ревматоидного артрита азатиоприном (имураном)

Имуран (азатиоприн) – синтетическое имидазольное производное 6-меркаптопурина. Введение имидазольного кольца в структуру 6-меркаптопурина привело к усилению специфического иммуносупрессорного действия препарата. Азатиоприн (имуран) обладает большим иммунодепрессантным и меньшим цитотоксическим действием. Мишенью для азатиоприна служат активно делящиеся клетки. При прохождении через печень азатиоприн превращается в 6-меркаптопурин, который метаболизируется в 6-тиоинозиновую кислоту. Последняя конкурирует с инозиновой кислотой за ферменты, участвующие в синтезе гуаниловой и адениловой кислот – предшественников образования аденина и тимина. В результате нарушается синтез ДНК в иммунокомпетентных клетках.

Азатиоприн является «фаза-специфическим» цитостатиком, поражает клетки в S-фазе. В более высоких дозах нарушает синтез РНК и белка в G1 и G2-фазах роста клетки.

Иммунодепрессивный эффект азатиоприна направлен на подавление клеточного и гуморального иммунитета, хотя большее действие проявляется в отношении Т-лимфоцитов. Имуран подавляет активность Т-супрессоров, Т-хелперов, угнетает выработку Т-хелперами медиаторных веществ и далее опосредованно снижает пролиферацию В-лимфоцитов и продукцию антител, в том числе аутоантител. Азатиоприн подавляет также функцию цитотоксичных Т-лимфоцитов и нарушает процессы распознавания антигена лимфоцитами. Азатиоприн подавляет также активность ЕК-клеток и К-клеток, принимающих участие в развитии естественной и антителозависимой клеточной цитотоксичности.

https://t.me/medknigi

Азатиоприн выпускается в таблетках по 0,05 г. Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина (2001) описывают следующую методику лечения ревматоидного артрита азатиоприном. Он назначается в суточной дозе 2,0-2,5 мг/кг массы тела, чаще всего лечение начинается с дозы 150 мг/сут (по 0,05 г 3 раза в день). Первые клинические признаки улучшения появляются обычно через 4-6 недель, а у некоторых больных лишь к концу 3 месяца. При хорошей переносимости и отчетливом клиническом улучшении можно попытаться постепенно снижать дозу азатиоприна до поддерживающей, которая составляет около 0,5 мг/кг массы тела в сутки (25 мг в сутки). Четких указаний по методике снижения доз не существует, в клинической практике обычно уменьшают дозу на 25-50 мг 1 раз в 3-4 недели. При недостаточной эффективности поддерживающей дозы азатиоприна ее вновь повышают. В случае положительного результата, то есть четких клинических и лабораторных признаков ремиссии лечение поддерживающими дозами азатиоприна может продолжаться несколько лет. При полном отсутствии эффекта через 3 месяца азатиоприн отменяют.

Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина (2001) указывают, что имеется ряд доказательств сопоставимости клинической эффективности азатиоприна с метотрексатом, препаратами золота. Эти же авторы отмечают, что у многих больных ревматоидным артритом лечение азатиоприном приводит к значительному клиническому улучшению, уменьшению болей, улучшению функции суставов и возможности уменьшения дозы преднизолона, назначенного до лечения азатиоприном. Препарат может применяться также при ревматоидном васкулите и других суставных проявлениях ревматоидного артрита.

И все-таки большинство ревматологов считает, что азатиоприн по переносимости, удобству применения, по выраженности достигаемого улучшения уступает метотрексату.

Место азатиоприна в современной терапии ревматоидного артрита можно определить следующим образом:

- применяется редко из-за побочных эффектов и отсутствия достаточных данных о влиянии на прогрессирование поражения суставов;
- может применяться при неэффективности других базисных препаратов (прежде всего, метотрексата, лефлуномида и инфликсимаба) или при наличии противопоказаний к ним.

Побочные эффекты азатиоприна наблюдаются у 20-30% больных:

- со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея, гастралгии, язва желудка;
- стоматит (очень редко);
- холестатический гепатит;
- кожные сыпи, выпадение волос;
- гриппоподобный синдром с повышением температуры тела и миалгиями;
- со стороны системы кроветворения – лейкопения, тромбоцитопения, анемия, мегалобластный эритропоэз, макроцитоз, в очень редких случаях – гемолитическая анемия;
- учащение интеркуррентных инфекций;
- обсуждается возможность развития опухолей.

Показаниями к немедленной отмене азатиоприна являются:

- изменения со стороны крови (уровень лейкоцитов $<4,0\times10^9$/л, уровень тромбоцитов $<150\times10^9$/л, уровень нейтрофилов $<2,0\times10^9$/л);
- выраженные реакции гиперчувствительности (кожные сыпи, гриппоподобный синдром);

Таблица 67.18. Противопоказания к лечению метотрексатом больных ревматоидным артритом (Kelly, Patel, 2000; Kremer, 2005)

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
1. Заболевания печени	1. Ожирение
2. Тяжелые инфекции	2. Сахарный диабет
3. Беременность (установлено тератогенное влияние на плод)	3. Умеренная почечная недостаточность
4. Тяжелое поражение легких	4. Цитопения в анамнезе
5. Тяжелая почечная недостаточность (клубочковая фильтрация <50 мл/мин)	5. Злокачественные образования в анамнезе
6. Панцитопения	6. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
7. Злокачественные новообразования	7. Антикоагулянтная терапия
8. Злоупотребление алкоголем	8. ВИЧ-инфекция
9. Рентгенотерапия	9. Умеренное регулярное употребление алкоголя
	10. Применение других гепатотоксических лекарственных препаратов

https://t.me/medknigi

- язвенный стоматит;
- двукратное и более выраженное увеличение уровня сывороточных аминотрансфераз и щелочной фосфатазы.

Лечение азатиоприном *противопоказано* при беременности, холестатическом синдроме, реакциях гиперчувствительности, парциальной или тотальной цитопении, наличии опухолей.

Цитостатики алкилирующего действия

Лечение ревматоидного артрита циклофосфамидом

Циклофосфамид – алкилирующий цитостатик, главным аспектом действия которого является нарушение синтеза ДНК и РНК белков клеток за счет алкилирования, то есть включения в их молекулы алкильных радикалов. Циклофосфамид блокирует митотическое деление и вызывает необратимое повреждение клеток, препарат воздействует как на активно пролиферирующие, так и на покоящиеся клетки.

Объектом действия циклофосфамида при ревматоидном артрите являются пролиферирующие иммунокомпетентные клетки, при этом чувствительность лимфоцитов к препарату довольно велика. Под влиянием циклофосфамида наблюдаются следующие *изменения иммунной системы*:

- снижение количества Т- и В-лимфоцитов с преимущественным уменьшением В-лимфоцитов;
- подавление бластной трансформации лимфоцитов на антигенную стимуляцию;
- ингибирование синтеза антител, в том числе и аутоантител;
- подавление функции В-лимфоцитов.

Указанные изменения, происходящие в иммунной системе под влиянием циклофосфамида, в конечном итоге обусловливают ингибирование аутоиммунных реакций и иммуновоспалительных процессов при ревматоидном артрите.

Следует отметить, что циклофосфамид непосредственно не является биологически активным. Цитостатическое и иммунодепрессантное действие препарата обусловлено его активными метаболитами фосфорамидом и акролеином, в которые циклофосфамид превращается в печени под влиянием цитохрома Р-450. Кстати, это объясняет нецелесообразность применявшегося ранее внутрисуставного введения циклофосфамида, так как активные метаболиты в полости сустава не образуются, поступать они будут из крови в сравнительно небольшой концентрации.

Циклофосфамид выпускается в таблетках и драже по 50 мг и во флаконах, содержащих 100, 200, 500 и 1000 мг препарата в виде лиофилизированного порошка для инъекций.

После приема внутрь циклофосфамид хорошо всасывается, биодоступность его составляет около 75-80%, период полувыведения – около 7 часов. Циклофосфамид выводится почками и с желчью. При нарушении функции почек токсичность и иммунодепрессантные свойства циклофосфамида увеличиваются.

Методика лечения ревматоидного артрита циклофосфамидом

Циклофосфамид применяется преимущественно внутрь в суточной дозе 1-2 мг/кг массы тела, большей частью начальные дозы составляют 100 мг (по 50 мг 2 раза в день) или 150 мг (по 50 мг 3 раза в день после еды). У некоторых больных могут оказаться эффективными меньшие дозы – 50-75 мг/сут. Первые признаки клинического и лабораторного улучшения появляются приблизительно через 4-6 недель после начала лечения, однако полный лечебный эффект наступает через 2-3 месяца. После наступления улучшения дозы циклофосфамида постепенно уменьшаются (как при лечении азатиоприном) до достижения поддерживающей дозы 50-25 мг в день или через день При невозможности приема внутрь (выраженные диспепсические явления, рвота, боли в эпигастрии после приема) рекомендуется введение циклофосфамида внутримышечно по 200 мг 2-3 раза в неделю, разумеется, для длительного лечения этот метод неудобен. Если в течение 3 месяцев лечения циклофосфамидом не получен положительный эффект, применение препарата прекращается.

В настоящее время циклофосфамид считается сравнительно малоэффективным базисным препаратом, несомненно, уступающим метотрексату по выраженности и времени наступления клинического эффекта. Остается недоказанной способность циклофосфамида предотвращать и задерживать прогрессирование деструктивных костных изменений в пораженных суставах.

Современные *показания* к лечению ревматоидного артрита циклофосфамидом можно сформулировать следующим образом:

- отсутствие эффекта от других базисных противовоспалительных препаратов;
- непереносимость или наличие противопоказаний к другим базисным противовоспалительным препаратам;
- комбинированная пульс-терапия с метилпреднизолоном при тяжелых вариантах ревматоидного артрита с внесуставными проявлениями

(дигитальный васкулит, выраженные трофические расстройства в области нижних конечностей — язвы, гангрена, тяжелая полинейропатия, нефрит).

С.К.Соловьев, М.М.Иванова, Е.Л.Насонов (2001) рекомендуют следующую методику комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом. Метилпреднизолон для внутривенных инъекций (солу-медрол, метипред, медрол) вводится внутривенно капельно из расчета 15-20 мг на 1 кг массы тела больного (или 1000 мг на 1 м^2 поверхности тела) 1 раз в день 3 дня подряд. Препарат разводится в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и вводится в течение 35-45 минут. На 2-й день введения метилпреднизолона добавляют циклофосфан из расчета 15-20 мг/кг или 1000 мг/м^2. Циклофосфан разводят в одном флаконе с метипредом в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы и вводят внутривенно капельно в течение 35-45 мин. После введения циклофосфамида для уменьшения его токсического действия рекомендуется при отсутствии противопоказаний обильное питье (не менее 2 л жидкости в сутки). Больше циклофосфамид не вводится. При необходимости комбинированная (метилпреднизолон-циклофосфамид) пульс-терапия может быть повторена через 3-6 месяцев.

Не всегда ревматологи считают эту терапию эффективной. Так, например, Н.А.Шостак и соавт. (2007) указывают, что эффективность пульс-терапии циклофосфамидом и метилпреднизолоном при тяжелом течении ревматоидного артрита достоверно не подтверждена.

Побочные эффекты циклофосфамида

Большинство больных удовлетворительно переносят средние и небольшие дозы циклофосфамида. Однако могут наблюдаться побочные эффекты при лечении этим препаратом, во многих случаях они исчезают при уменьшении суточной дозы циклофосфамида:

- изменения кожи и ее придатков (пятнисто-папулезные, уртикарные кожные сыпи, нередко сопровождающиеся зудом; алопеция);
- желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, боли в подложечной области, анорексия);
- стоматит;
- холестатический гепатит;
- абактериальный геморрагический цистит, иногда принимающий хроническое течение;
- развитие рака мочевого пузыря (редкий, но возможный побочный эффект);
- головная боль, головокружение;
- гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- изменения со стороны репродуктивной системы: у женщин аменорея и бесплодие в связи с овариальным фиброзом и разрушением фолликулов, у мужчин азооспермия и бесплодие, возможна эректильная дисфункция;
- увеличение риска развития злокачественных лимфопролиферативных заболеваний;
- увеличение частоты интеркуррентных инфекций.

Для уменьшения токсических проявлений циклофосфамида (особенно геморрагического цистита) рекомендуется употреблять больше жидкости.

Противопоказания к лечению циклофосфамидом:

- гиперчувствительность;
- беременность;
- кормление грудью;
- гематологические нарушения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения;
- выраженная кахексия;
- гипо- или аплазия костного мозга;
- терминальная стадия онкологических заболеваний;
- тяжелое поражение печени.

При лечении циклофосфамидом необходимо производить общий анализ периферической крови с обязательным подсчетом количества тромбоцитов 2 раза в неделю во время основного курса и далее 1 раз в неделю во время поддерживающей терапии. С такой же частотой производится общий анализ мочи.

Показания для немедленной отмены лечения циклофосфамидом те же, что для азатиоприна (см. с. 1075).

Лечение ревматоидного артрита хлорамбуцилом

Хлорамбуцил (хлорбутил, лейкеран) — цитостатический алкилирующий препарат, является активным лекарством без биотрансформации. Хлорамбуцил имеет 2 полифункциональные хлорэтиловые группы, благодаря которым он связывается с сульфгидрильными, аминофосфатными, гидроксильными и карбоксильными группами, что в конечном итоге приводит к нарушению синтеза и трансляции ДНК, РНК, синтеза белков и гибели клеток, в том числе иммунокомпетентных. Благодаря вышеописанным механизмам хлорамбуцил проявляет иммунодепрессантное, умеренно выраженное противовоспалительное и антипролиферативное действие. Препарат быстро

и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация в крови создается через 1 час. Метаболизируется в печени, при этом образуется фармакологически активный фенилуксусный иприт. Хлорамбуцил выпускается в таблетках по 2 и 5 мг. Для лечения ревматоидного артрита хлорамбуцил применяется в начальной дозе 4-6 мг в день. После достижения клинического улучшения рекомендуется снизить дозу до поддерживающей, которая чаще всего составляет около 2 мг в сутки (1 таблетка 2 мг 1 раз в день). Улучшение в состоянии больных начинается приблизительно через 4-6 недель от начала лечения, но наиболее значительное улучшение наступает через 3 месяца.

Место хлорамбуцила в современной базисной терапии ревматоидного артрита

В литературе имеются немногочисленные сообщения об отчетливом клиническом эффекте, полученном при лечении больных ревматоидным артритом хлорамбуцилом и уменьшении лабораторных признаков активности. Однако все же в настоящее время доминирует представление о том, что достоверное влияние хлорамбуцила на эрозивно-деструктивные процессы в суставах и прогрессирование ревматоидного артрита не доказано. К тому же при лечении хлорамбуцилом могут быть выражены тяжелые побочные эффекты. *Основными показаниями* к назначению хлорамбуцила при ревматоидном артрите являются:

- отсутствие эффекта от лечения другими базисными препаратами;
- непереносимость или наличие противопоказаний к другим базисным препаратам.

Обсуждая показания к лечению хлорамбуцилом больных ревматоидным артритом, целесообразно привести указание Я.А.Сигидина и В.Г.Лукиной (2001) о том, что «хлорамбуцил невыгодно отличается от остальных иммунодепрессантов тем, что явно повышает риск развития онкологической патологии — как лейкозов и лимфом, так и солидных опухолей. В связи с этим применение данного препарата для лечения ревматоидного артрита представляется нежелательным».

Побочные эффекты хлорамбуцила:

- гастроэнтерологические проявления — тошнота, рвота, снижение аппетита, боли в подложечной области;
- стоматит (часто язвенный);
- поражение печени токсико-аллергического генеза (токсический гепатит с некрозами печеночной паренхимы, холестатический гепатит);
- неврологические проявления (головная боль, головокружение, возбуждение, мышечные подергивания, галлюцинации и периферическая нейропатия); эти нарушения обычно развиваются при назначении большой суточной дозы хлорамбуцила;
- интерстициальная пневмония, интерстициальный легочный фиброз;
- гиперурикемия вследствие значительного увеличения содержания мочевой кислоты в связи с быстрым распадом клеток (обычно этот побочный эффект наблюдается при лечении большими дозами хлорамбуцила);
- асептический цистит;
- лейкопения, анемия, тромбоцитопения;
- аллергические реакции (лихорадка, кожные сыпи, многоформная экссудативная эритема, синдром Лайелла);
- увеличение риска развития злокачественных заболеваний.

Противопоказания и *показания для немедленной отмены* хлорамбуцила те же, что и для циклофосфамида и азатиоприна (см. с. 1075).

Во время лечения хлорамбуцилом необходимо производить общий анализ мочи и крови 2 раза в неделю в период основного курса терапии и далее 1 раз в неделю в период поддерживающей терапии. Анализ крови на содержание аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, креатинина производится 1 раз в 10-14 дней во время основного курса лечения и далее 1 раз в 1-2 месяца.

Лечение препаратами золота

Препараты золота в лечении ревматоидного артрита применяются с 1929 г. В ту пору считали, что ревматоидный артрит вызывается инфекционными агентами и положительные результаты лечения препаратами золота объясняли их антибактериальной активностью. В настоящее время препараты золота считаются эффективными в лечении ревматоидного артрита и *механизм действия* этой группы базисных средств объясняется следующим образом:

- ингибирование активации ядерного фактора транскрипции (NK-kB), регулирующего экспрессию генов провоспалительных цитокинов и фосфолипазы С (фермент, участвующий в передаче активационного сигнала в нейтрофилах, то есть способствующий их активации);
- нарушение образования комплекса антигенов гистосовместимости II класса (HLA-DR) на поверхности макрофагов с иммунологически активными пептидами антигена, участвующего в развитии ревматоидного артрита; в итоге нарушается представление указанных пептидов

антигена Т-лимфоцитам, тем самым блокируется развитие и дальнейшее прогрессирование иммунного и аутоиммунного ответа.

Препараты золота оказывают, таким образом, иммунодепрессантное и противовоспалительное действие, механизмы реализации этих эффектов на разных уровнях Е.Л.Насонов и Р.М.Балабанова (2002) суммируют следующим образом:

- снижение уровня ревматоидного фактора и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови больных;
- ингибирование антигениндуцированной пролиферации лимфоцитов за счет снижения синтеза ИЛ-2 и ИЛ-2-рецепторов;
- уменьшение инфильтрации синовиальной ткани В- и Т-лимфоцитами;
- снижение продукции моноцитами хемотаксического фактора-1, ИЛ-8, ИЛ-1, фактора ангиогенеза и эндотелиального фактора роста, ингибиция хемотаксиса моноцитов/макрофагов;
- снижение хемотаксиса нейтрофилов, а также функции фагоцитоза и деактивации синглетного кислорода;
- изменения на уровне эндотелиоцитов — уменьшение экспрессии молекул адгезии (ECLAM-1, VCAM-1 и Е-селектина); подавление пролиферации эндотелиоцитов и неоваскуляризации;
- ингибиция миелопоэза;
- инактивация С1-компонента комплемента;
- снижение активности протеолитических ферментов.

Препараты золота выпускаются для внутримышечного введения и для приема внутрь.

Препараты золота для внутримышечного введения

Тауредон

Тауредон — водный раствор ауротиомалата натрия для внутримышечных инъекций, выпускается в ампулах по 0,5 мл с содержанием в них 10, 20 или 50 мг ауротиомалата натрия. Препарат содержит 45% металлического золота.

Фармакокинетика. Тауредон содержит водорастворимую соль золота, поэтому всасывание его после внутримышечной инъекции происходит быстро и практически полностью. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 3-6 часов после инъекции. В крови золото связывается с белками (преимущественно с альбумином) и транспортируется в виде этого комплекса. Через 6-8 недель еженедельного введения тауредона концентрация золота в сыворотке крови выходит на плато на уровне 300-400 мкг/дл. Период полувыведения золота зависит от величины дозы и увеличивается параллельно длительности терапии. Это обстоятельство обусловливает необходимость увеличения интервалов между отдельными инъекциями, что учтено в методике лечения тауредоном. У больных, получающих еженедельные инъекции, в организме задерживается около 60% золота, а при ежемесячном введении — около 20%. Выведение золота из организма происходит преимущественно с мочой, в меньшей мере — с калом.

Вводимое в процессе лечения тауредоном золото наиболее активно накапливается в почках, надпочечниках, ретикулоэндотелиальной системе, кроме того, особенно активно в клетках синовиальной оболочки воспаленных суставов (прежде всего в макрофагах), в синовиальной жидкости (концентрация золота составляет около 50% концентрации в сыворотке крови).

Методика применения. В лечении тауредоном отмечаются 3 фазы: начальная (пробная) фаза — определение переносимости препарата; фаза насыщения и фаза поддерживающей терапии.

Е.Л.Насонов и Р.М.Балабанова (2002) лечение тауредоном в начальной фазе рекомендуют проводить следующим образом: в 1 неделю — 1 инъекция 10 мг; во 2 неделю — 1 инъекция 20 мг; в 3 неделю — 1 инъекция 50 мг. В инструкции к препарату в начальной фазе рекомендуется 1-2 инъекции в неделю (по показаниям даже 1-3) по 10 мг, затем с 4-й по 6-ю недели по 20 мг, с 7 недели — по 50 мг 1-2 раза в неделю.

Фаза насыщения начинается с дозы 50 мг 1 раз в неделю внутримышечно (в инструкции допускается 50 мг 1-2 раза в неделю), далее эту дозу вводят 1 раз в неделю в течение 8-12 месяцев или до суммарной дозы золота 1,6-2 г. Такая длительность фазы насыщения объясняется медленным наступлением клинического эффекта (ремиссии). Первые признаки улучшения (уменьшение болей и экссудации в пораженных суставах, утренней скованности, общей слабости и лабораторных признаков активности ревматоидного артрита) появляются не ранее 3-4 месяцев (иногда 6) от начала лечения, о чем непременно следует предупредить больного, иначе возможен отказ от лечения в связи с неверием в эффективность тауредона. Ремиссия наступает через 8-12 (иногда через 7-9) месяцев.

К *фазе поддерживающей терапии* по сути приступают после достижения клинико-лабораторной ремиссии. В периоде поддерживающей терапии тауредон вводят внутримышечно по 50 мг 1 раз в 2 недели либо по 100 мг 1 раз в месяц. Более редкие инъекции препарата и в меньшей дозе

https://t.me/medknigi

могут стать причиной обострения ревматоидного артрита, так как концентрация золота в крови может оказаться низкой.

При хорошей переносимости и эффективности лечение в указанной дозе продолжается годами (3-5 лет и дольше).

Заслуживает внимания замечание Я.А.Сигидина и Г.В.Лукиной (2001) о том, что «поддерживающую ауротерапию при наличии явного клинического улучшения и тем более ремиссии следует проводить практически постоянно». Следует отметить, что ранее существовала точка зрения о курсовом лечении препаратами золота (курс предполагал введение внутримышечно 1-2 г «чистого золота», после чего лечение можно было прекращать). Клиническая практика доказала необоснованность курсового лечения, потому что после прекращения лечения через несколько месяцев (иногда через год) возникали рецидивы заболевания. Если в ходе лечения поддерживающими дозами тауредона появляются признаки активизации ревматоидного артрита, необходимо перевести пациента на более частые инъекции.

Следует также помнить, что если в фазе насыщения уже достигнута суммарная доза золота 1,6-2,0 г, и клинический эффект при этом не наступил, лечение тауредоном следует прекратить в связи с его неэффективностью у данного пациента.

Побочные эффекты в среднем развиваются у 30% больных, что является причиной прекращения лечения препаратами золота. Большей частью побочные явления обнаруживаются в первые 6 месяцев лечения тауредоном, но могут развиваться в любом периоде терапии. Нередко развитие побочных эффектов сочетается с достижением значительного клинического улучшения и даже ремиссии. Более часто побочные эффекты тауредона наблюдаются при серонегативном варианте и большей длительности ревматоидного артрита, а также у женщин старшего возраста. Известны следующие побочные эффекты лечения тауредоном.

- *Поражение кожи и слизистых оболочек:* дерматит и стоматит – самые частые побочные эффекты кризотерапии; «золотой» дерматит проявляется кожными высыпаниями, зудом, нарушением трофики ногтей, возможно изменение окраски кожи, она приобретает серый или даже голубоватый оттенок. Возможна фоточувствительность. При развитии дерматита лечение тауредоном и другими препаратами золота немедленно прекращается. После полного исчезновения дерматита (это может произойти через 2-3 месяца, иногда раньше) можно попытаться возобновить лечение тауредоном в меньшей дозе с последующим ее увеличением, но это удается далеко не у всех больных. Следует учесть, что у некоторых больных во время лечения тауредоном развивается контактная аллергия к золотым украшениям. Стоматит является тяжелым осложнением лечения тауредоном и является показанием к немедленной отмене препарата.
- *Нарушение функции почек* - наиболее часто проявляется транзиторной протеинурией, микрогематурией, реже – нефротическим синдромом, который редко приводит к почечной недостаточности и обычно заканчивается постепенным выздоровлением после отмены тауредона. Следует подчеркнуть транзиторный характер протеинурии, она может исчезать даже спонтанно, несмотря на продолжение терапии, или при снижении дозы препарата. Появление протеинурии является показанием для временной отмены тауредона (в последующем после исчезновения протеинурии можно попытаться очень осторожно возобновить лечение тауредоном под очень тщательным контролем и в меньших дозах); при появлении нефротического синдрома лечение тауредоном немедленно прекращается.
- *Гематологические нарушения:* наиболее часто наблюдается эозинофилия (она может быть предвестником других тяжелых побочных эффектов), при количестве эозинофилов >12% лечение тауредоном необходимо прекратить. Может развиваться тромбоцитопения, она встречается редко, но может быть весьма выраженной и угрожать жизни больного. Тромбоцитопения может развиваться через несколько месяцев после прекращения терапии тауредоном, ассоциируется с носительством антигена HLA-DR3. Причиной тромбоцитопении является костномозговая супрессия тромбоцитопоэза и появление антител к тромбоцитам. Согласно инструкции к применению тауредона, при уровне тромбоцитов в периферической крови $<80\times10^9$/л лечение необходимо прекратить (лечение тромбоцитопении проводится глюкокортикостероидами в средних и высоких дозах и внутривенным введением иммуноглобулина). Возможно развитие нейтропении (при уровне количества нейтрофильных лейкоцитов в крови $<2\times10^9$/л тауредон следует отменить). Самым тяжелым осложнением является панцитопения, обусловленная аплазией костного мозга, она может стать причиной летального исхода. Разумеется, при развитии панцитопении лечение тауредоном и другими препаратами золота немедленно отменяется и проводится терапия гипоплазии костного мозга (включая гранулоцитарно-макрофагальный

колониестимулирующий фактор и пересадку костного мозга).

- *Поражение легких* — развивается обычно у больных, которые получили суммарно не менее 500 мг препарата золота (Е.Л.Насонов, Р М.Балабанова, 2002), и проявляется кашлем с отделением мокроты, одышкой, болями в грудной клетке, усиливающимися при дыхании и кашле (плевральный характер боли). На рентгенограмме легких выявляются многочисленные инфильтративные очаги, при спирографическом исследовании обнаруживаются признаки рестриктивной дыхательной недостаточности. При выявлении симптоматики поражения легких («золотое легкое») лечение тауредоном прекращается. После отмены ауротерапии изменения в легких могут исчезать.
- *Поражение желудочно-кишечного тракта* наблюдается редко, характеризуется преимущественно изменениями со стороны кишечника (боли в околопупочной области, диарея), тошнотой, рвотой. При появлении указанной симптоматики ауротерапия прекращается.
- *Поражение печени* проявляется клинической и лабораторной симптоматикой холестатического гепатита (желтуха, кожный зуд, гепатомегалия, гипербилирубинемия с преобладанием конъюгированного билирубина, повышение в крови уровней щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы, аминотрансфераз). Холестатический гепатит часто сопровождается эозинофилией. При выявлении признаков поражения печени лечение тауредоном прекращается.
- *Поражение поджелудочной железы* проявляется картиной панкреатита.
- *Поражение центральной нервной системы* характеризуется симптоматикой энцефалопатии, парезами черепно-мозговых нервов (в частности, лицевого) и даже развитием синдрома Гийена-Барре. При появлении неврологических нарушений ауротерапия отменяется.
- *Поражение глаз* характеризуется отложением золота в роговице и хрусталике, может сопровождаться нарушением зрения, обычно развивается при длительной ауротерапии по мере кумуляции золота. При выявлении указанных изменений ауротерапия должна быть отменена.
- *Постинъекционные реакции* наблюдаются часто, подразделяются на два типа: вазомоторные и невазомоторные. Вазомоторные объясняются вазодилатацией и характеризуются слабостью, головокружениями, сердцебиением, покраснением лица, тошнотой, иногда рвотой, снижением артериального давления. Особенно часто вазомоторные реакции наблюдаются у пациентов, получающих одновременно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (например, по поводу сопутствующей артериальной гипертензии). Невазомоторные реакции проявляются артралгиями, отеками в области суставов, миалгиями. Постинъекционные реакции обычно развиваются в течение первых суток после внутримышечной инъекции тауредона, проходят самостоятельно и не требуют отмены ауротерапии.

Миокризин

Миокризин является препаратом золота для внутримышечного введения, в целом аналогичным тауредону. В настоящее время применяется редко.

Кризанол

К препаратам золота для внутримышечного введения относится кризанол, который применялся ранее. Мы приводим методику лечения кризанолом, но следует отметить, что в настоящее время он практически не применяется.

Кризанол — смесь 70% кальция ауротиопропанолсульфоната и 30% кальция глюконата. Выпускается в виде 5% масляной суспензии по 2 мл в ампулах для внутримышечного введения. 1 мл препарата содержит 17 мг золота.

Вначале вводится внутримышечно пробная доза кризанола — 0,5-1 мл 5% раствора 1-2 раза через 7 дней, затем препарат вводится 1 раз в неделю по 2 мл в течение 7-8 месяцев. После этого при хорошей переносимости и убедительном улучшении препарат вводится по 2 мл с интервалами 2 недели в течение 3-4 месяцев; если ремиссия или улучшение сохраняются, препарат вводят по 2 мл 1 раз в 3 недели. Лечение продолжается длительно, если отмечается улучшение — в течение 1-2 лет и дольше (практически постоянно).

Первые признаки улучшения наступают через 3-4 месяца, т.е. обычно после введения 200-400 мг золота, и постепенно нарастают.

Побочные эффекты миокризина и кризанола те же, что тауредона.

Препараты золота для перорального приема

Пероральная терапия препаратами золота применяется реже при ревматоидном артрите по сравнению с парентеральной.

В настоящее время применяется практически лишь один препарат золота для перорального приема — ауранофин (ауропан, рифаура).

Ауранофин (ауропан) — препарат золота в виде триэтилфосфина золота для приема внутрь, выпускается в таблетках по 0,003 г, содержит 29% металлического золота. Механизм действия ауранофина аналогичен механизму действия тауредона. После приема внутрь из желудочно-кишечного тракта всасывается 25% препарата. Он подвергается быстрой биотрансформации в печени. Период полувыведения ауранофина из крови составляет 20-30 дней, из тканей — от 42 до 128 дней. Выводится из организма преимущественно почками (60%) и с желчью.

Методика лечения ревматоидного артрита ауранофином. Начальная суточная доза препарата составляет 6 мг однократно или в 2 приема. В указанной дозе ауранофин применяется ежедневно. При отсутствии эффекта в течение 6 месяцев ежедневного приема и хорошей переносимости препарата дозу увеличивают до 9 мг/сут (в 3 приема) и далее лечение продолжается неопределенно долго (в течение 12-18 месяцев и дольше). В случае отсутствия эффекта от 3-месячной терапии в суточной дозе 9 мг препарат отменяют. Некоторые специалисты рекомендуют в этом случае перейти на лечение препаратами золота для внутримышечного введения.

Побочные эффекты ауранофина те же, что и у тауредона (см. с. 1080). В инструкции к применению ауранофина указывается, что побочные эффекты усиливаются при одновременном назначении D-пеницилламина, цитостатических и гепатотоксичных препаратов. Ауранофин несовместим с препаратами пенициллинов, левамизолом, хлорохином, но совместим с нестероидными противовоспалительными препаратами.

Противопоказания к лечению препаратами золота

Лечение препаратами золота как для парентерального, так и для перорального применения противопоказано при следующих ситуациях:

- ревматоидный артрит с истощением, васкулитами, висцеритами;
- гиперчувствительность к солям золота;
- поливалентная аллергия;
- нарушение гемопоэза (особенно тромбоцитопения и лейкопения);
- тяжелые заболевания печени и почек;
- системные заболевания соединительной ткани, особенно системная красная волчанка;
- системные васкулиты;
- язвенный колит;
- осложненные формы сахарного диабета;
- туберкулез;
- беременность;
- период лактации.

Заболевания печени без нарушения функции, незначительная протеинурия и предрасположенность к аллергии могут рассматриваться как относительные противопоказания к ауротерапии, однако, наверное, более целесообразно при наличии этих ситуаций все же не проводить лечение препаратами золота.

В **табл. 67.19** представлены рекомендации по клиническому наблюдению за больными, получающими лечение препаратами золота.

Место препаратов золота в современной базисной терапии ревматоидного артрита

Уже давно сформировалась точка зрения, согласно которой препараты золота и метотрексат приблизительно одинаково эффективны и превосходят остальные базисные препараты для лечения ревматоидного артрита. Опубликован ряд работ, в которых доказана способность ауротерапии тормозить деструктивные процессы в суставном хряще, а также образование костных эрозий, кист и замедлять прогрессирование сформировавшихся эрозий (Luukkainen и соавт., 1977; Sharp, Lidsky, Duffi, 1982; и др.). Вместе с тем имеются обстоятельства, которые сдерживают применение препаратов золота, что привело к нешироκому их использованию в лечении ревматоидного артрита:

- частые побочные явления, многие из которых протекают тяжело и могут иметь неблагоприятный прогноз (прежде всего отрицательное влияние на гемопоэз) и развиться даже после отмены лечения;
- более медленное развитие лечебного эффекта по сравнению с метотрексатом;
- менее удобная схема применения по сравнению с метотрексатом.

В связи с вышеуказанным, лечение ревматоидного артрита препаратами золота проводится по строго определенным показаниям. Принято считать, что препараты золота особенно целесообразно применять для лечения больных с быстро прогрессирующей формой заболевания, ранним развитием костных эрозий и при серопозитивном варианте с высокими титрами ревматоидного фактора.

Принимая решение о назначении препаратов золота больному ревматоидным артритом, практическому врачу следует в настоящее время руководствоваться положениями, сформулированными в клинических рекомендациях «Ревматология» под ред. проф. Е.Л.Насонова (Ассоциация ревматологов России, 2010).

Препараты золота являются препаратами «второго ряда», рекомедуется их использование только при неэффективности и противопоказаниях для назначения метотрексата, лефлуномида или сульфасалазина.

Разумеется, при решении вопроса о назначении препаратов золота больному ревматоидным артритом следует учитывать наличие противопоказаний к их применению. Большей частью применяются препараты золота для внутримышечного введения. Учитывая, что терапевтический эффект ауранофина (препарата золота для перорального применения) ниже, чем тауредона (препарата золота для внутримышечного введения), ауранофин назначается по вышеизложенным показаниям, но при менее тяжелой форме ревматоидного артрита.

Показания для прерывания лечения препаратами золота:

- гематологические нарушения (снижение в общем анализе крови количества лейкоцитов $<4,0 \times 10^9$/л, нейтрофилов $<2,0 \times 10^9$/л, тромбоцитов $<150 \times 10^9$/л;
- появление протеинурии и гематурии;
- реакции гиперчувствительности (появление «золотого» дерматита) и стоматита;
- поражение печени, легких.

Лечение ревматоидного артрита сульфасалазином и салазопиридазином

Сульфасалазин и салазопиридазин являются одними из основных базисных (болезнь-модифицирующих) препаратов, применяемых в лечении ревматоидного артрита, при этом сульфасалазин применяется чаще, чем салазопиридазин.

Сульфасалазин был специально разработан в качестве базисного препарата для лечения ревматоидного артрита и впервые успешно применен с этой целью в 1942 г. Значительно позже он стал также применяться для лечения воспалительных заболеваний кишечника (неспецифического яз-

Таблица 67.19. Рекомендации по клиническому наблюдению за больными, получающими лечение препаратами золота

Обследование до назначения препаратов золота	Обследование в процессе лечения препаратами золота
Анализ данных анамнеза, физикального и лабораторного исследования с целью выяснения возможной предрасположенности к развитию побочных эффектов (особое внимание уделяется показателям системы кроветворения и функции печени и почек)	Анализ данных физикального исследования и переносимости препаратов золота при лечении парентеральными формами в период подбора дозы 2 раза в неделю, в последующем 1 раз в неделю; при лечении пероральными формами – 1-2 раза в неделю
Полный общий анализ крови, включая определение количества тромбоцитов	При лечении парентеральными формами препаратов золота каждую неделю в течение первых 20 недель, а затем перед каждой инъекцией При лечении пероральными формами препаратов золота еженедельно в течение 6-9 месяцев, далее 1 раз в 2 недели (при хорошей переносимости)
Общий анализ мочи	Перед каждой инъекцией препарата золота. При применении пероральных форм препаратов золота в течение первых 6-9 месяцев – еженедельно, в последующем (при хорошей переносимости) 2 раза в 2 недели
Биохимический анализ крови (определение содержания в крови билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы, креатинина)	1 раз в 2-4 недели
Клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция (проба Реберга-Тареева)	1 раз в 1-2 месяца
Тщательный осмотр кожи и слизистой оболочки полости рта (для исключения кожных сыпей и стоматита)	Перед каждой внутримышечной инъекцией препарата золота, при пероральном применении препаратов золота – 1-2 раза в неделю (осмотр врача) и ежедневный самоосмотр самим больным

https://t.me/medknigi

венного колита и болезни Крона). Сульфасалазин представляет собой азосоединение сульфапиридина (сульфидина) и 5-аминосалициловой кислоты (месаламина). После приема внутрь около 10% препарата всасывается в тонком кишечнике и затем выделяется преимущественно почками в практически неизмененном виде.

Основная часть сульфасалазина достигает толстой кишки, где под влиянием фермента бактериальной флоры азоредуктазы разрывается связь между основными его компонентами и сульфасалазин расщепляется на сульфапиридин (60-80%) и 5-аминосалициловую кислоту (25%).

5-аминосалициловая кислота обусловливает терапевтический эффект у больных воспалительными заболеваниями кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), а основная роль в осуществлении лечебного эффекта сульфасалазина при ревматоидном артрите принадлежит сульфапиридину.

Вместе с тем существует точка зрения, что основное значение в реализации терапевтического действия сульфасалазина при ревматоидном артрите играет все-таки цельная молекула препарата.

Компоненты сульфасалазина после его расщепления в толстой кишке всасываются, причем сульфапиридин практически полностью. В печени сульфапиридин метаболизируется путем гидроксилирования с образованием при этом неактивных метаболитов, а метаболизм 5-аминосалициловой кислоты происходит путем ацетилирования. Период полувыведения сульфапиридина составляет около 6-14 часов, 5-аминосалициловой кислоты — около 0,6-1,4 часа, сульфасалазина — 5-10 часов.

Салазопиридазин — представляет собой азосоединение 5-аминосалициловой кислоты и сульфаметоксипиридазина. Препарат, подобно сульфасалазину, расщепляется ферментами бактериальной флоры толстой кишки на свои составные части. К сожалению, фармакокинетика салазопиридазина изучена недостаточно.

Механизм действия сульфасалазина и салазопиридазина

В данном разделе обсуждается механизм действия сульфасалазина и салазопиридазина лишь при ревматоидном артрите. Особенности действия этих препаратов при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона см. во II томе руководства, с. 630.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об антибактериальном, противовоспалительном и иммунодепрессантном эффектах сульфасалазина и салазопиридазина.

При лечении ревматоидного артрита используются, разумеется, противовоспалительный и иммунодепрессантный эффекты, которые обусловлены следующими *механизмами действия*:

- супрессия ядерного фактора транскрипции (NFkB), который результирует транскрипцию генов многих медиаторов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении;
- подавление экспрессии провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли-α, ИЛ-1, ИЛ-8;
- ингибирование ферментов циклооксигеназы и липооксигеназы, что приводит к торможению синтеза провоспалительных простагландинов и лейкотриенов;
- торможение хемотаксиса, фагоцитоза и адгезии лейкоцитов, что нарушает их участие в развитии воспаления;
- увеличение концентрации свободного аденозина в очаге воспаления, что в свою очередь ведет к уменьшению выраженности этого воспаления путем ингибирования адгезии лейкоцитов;
- индукция экспрессии белка теплового шока (hsp72) и подавление активности свободных радикалов кислорода и азота, что в конечном итоге приводит к выраженному антиоксидантному эффекту;
- ингибирование метаболизма и транспорта фолиевой кислоты, что нарушает синтез ДНК и функционирование иммунных клеток, участвующих в иммуновоспалительных реакциях;
- торможение синтеза фактора активации тромбоцитов;
- подавление синтеза иммуноглобулинов, в том числе и аутоантител;
- угнетение продукции матриксных металлопротеиназ (эти ферменты участвуют в воспалении сустава и деструкции хряща);
- подавление реваскуляризации синовии;
- индуцирование апоптоза макрофагов.

Указанные свойства сульфасалазина и салазопиридазина (в первую очередь сульфасалазина) определяют способность этих препаратов контролировать симптомы ревматоидного артрита, подавлять активность воспалительного процесса, купировать ревматоидный синовиит, что доказывается клиническими, лабораторными и инструментальными данными.

Схемы лечения

Сульфасалазин выпускается в таблетках по 0,5 г и в виде препарата сульфасалазин-ЕН в таблетках по 0,5 г, покрытых кишечно-растворимой оболочкой, благодаря чему таблетки вызывают меньше побоч-

ных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, так как растворяются не в желудке, а в кишечнике.

Общепринятой *схемой лечения* сульфасалазином является следующая:

- в течение 1-й недели – по 500 мг 1 раз в сутки;
- в течение 2-й недели – по 500 мг 2 раза в сутки;
- в течение 3-й недели – по 500 мг 3 раза в сутки;
- с 4-й недели и далее – по 1000 мг 2 раза в день или по 500 мг 4 раза в день постоянно.

Максимальная суточная доза сульфасалазина 3,0 г. Существует точка зрения, что у ряда пациентов эффект препарата повышается при увеличении суточной дозы до 3,0 г, однако Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина (2001) считают, что при этом может повыситься риск развития побочных эффектов.

Рекомендуется таблетки сульфасалазина проглатывать целиком, не разжевывая, принимать лучше после еды. Во время приема препарата целесообразно выпивать не менее 2-3 л жидкости в день с целью профилактики образования камней в мочевыводящих путях. Пациента следует предупредить о том, что прием сульфасалазина приводит к окраске мочи, пота и слез в коричневатый или оранжевый цвет.

Заметный клинический эффект сульфасалазина развивается через 2-3 месяца, но максимально выраженный – в среднем лишь через 6 месяцев непрерывного лечения. При достижении существенного улучшения лечение сульфасалазином, как и другими базисными препаратами, следует продолжать далее без перерывов неопределенно долго (в течение многих месяцев и даже лет при хорошей переносимости препарата). Не существует курсового метода лечения сульфасалазином. В некоторых случаях при стабильном клинико-лабораторном улучшении на фоне приема сульфасалазина удается снизить суточную дозу на 0,5 г.

При отсутствии эффекта от лечения сульфасалазином в полной терапевтической дозе в течение 4 месяцев дальнейшее его применение нецелесообразно, можно сделать заключение о резистентности больного к лечению сульфасалазином, особенно если уже была использована максимальная суточная доза 3,0 г.

Салазопиридазин выпускается в таблетках по 0,5 г. Методика лечения ревматоидного артрита и время наступления терапевтического эффекта такие же, как у сульфасалазина. По эффективности салазопиридазин близок к сульфасалазину. Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина (2001) указывают на взаимозаменяемость сульфасалазина и салазопиридазина (например, при плохой переносимости сульфасалазина можно попытаться заменить его салазопиридазином, что приведет к уменьшению побочных эффектов сульфасалазина; иногда возможна обратная ситуация).

В **табл. 67.20** (с. 1086) представлены возможные побочные эффекты сульфасалазина и мероприятия по их профилактике и лечению.

Следует отметить, что различные проявления побочных реакций при лечении сульфасалазином встречаются с разной частотой. Как указывает Н.В.Бунчук (2004), наиболее часто (>10%) наблюдаются анорексия, тошнота, дискомфорт в эпигастрии, рвота, головная боль, головокружения, обратимая олигоспермия; менее часто (<5%) отмечаются крапивница, кожный зуд, гемолитическая анемия; редко (<1%) встречаются гранулоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения, метгемоглобинемия, дефицит фолиевой кислоты, интерстициальный нефрит, кристаллурия, панкреатит, гепатит, пневмонит. Приблизительно у 20-25% больных побочные реакции вынуждают отменить лечение сульфасалазином.

Аналогичные побочные реакции наблюдаются и при лечении салазопиридазином.

В **табл. 67.21** (с. 1087) приведены рекомендации по клиническому наблюдению за больными, получающими лечение сульфасалазином и салазопиридазином.

При лечении сульфасалазином и салазопиридазином необходимо учитывать особенности взаимодействия с некоторыми лекарственными препаратами. При одновременном приеме сульфасалазина, салазопиридазина и антикоагулянтов удлиняется протромбиновое время, повышается риск кровотечений, при одновременном приеме гипогликемизирующих препаратов (производных сульфанилмочевины) возможно развитие гипогликемии. Совместный прием сульфасалазина, салазопиридазина и цитостатиков усиливает побочные эффекты последних. Сульфасалазин и салазопиридазин снижают эффективность дигоксина и фолиевой кислоты.

Противопоказания к лечению сульфасалазином и салазопиридазином

Сульфасалазин и салазопиридазин противопоказаны при следующих состояниях:

- ревматоидный артрит с прогностически неблагоприятными системными проявлениями;
- тяжелые поражения печени и/или почек, особенно с выраженной функциональной недостаточностью этих органов;
- гиперчувствительность как к сульфасалазину, салазопиридазину, так и к другим сульфаниламидным препаратам;

- непереносимость салицилатов;
- порфирия;
- врожденный дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- лейкопения, анемия, тромбоцитопения;
- беременность, лактация;
- детский возраст (до 5 лет).

Место сульфасалазина и салазопиридазина в современной базисной терапии ревматоидного артрита

По данным метаанализа (Weinblatt и соавт., 1999) 15 контролированных рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности лечения ревматоидного артрита сульфасалазином, установлено, что в основной группе, по сравнению с плацебо, в значительно большей степени

Таблица 67.20. Побочные эффекты сульфасалазина и мероприятия по их профилактике и лечению (В.В.Бадокин с дополн., 2005)

Побочные реакции сульфасалазина	Профилактические и лечебные мероприятия
Тошнота, рвота, анорексия	Снижение дозы сульфасалазина или временная его отмена. Переход на прием сульфасалазина ЕН (Enteric)
Желудочная или кишечная диспепсия, диарея, абдоминальные боли	Снижение суточной дозы, переход на прием сульфасалазина ЕН
Токсический гепатит с умеренной гиперферментемией	Снижение суточной дозы сульфасалазина, при отсутствии нормализации функции печени – отмена препарата. Гепатопротекторы (эссенциале, гепатил, гептрал) внутривенно или внутрь
Печеночно-клеточная недостаточность, выраженная гиперферментемия	Отмена сульфасалазина. Преднизолон 30-40 мг/сут. Эссенциале или гептрал внутривенно, 5% раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой внутривенно. Диета с ограничением белка
Панкреатит	Отмена сульфасалазина. Лечение панкреатита (дезинтоксикация, внутривенное капельное введение жидкостей, антиферментная терапия, ингибиторы протонной помпы)
Нарушение функции почек, интерстициальный нефрит	Отмена сульфасалазина
Кожная зудящая сыпь с повышением температуры тела, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайела), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона)	Отмена сульфасалазина, контроль показателей функционального состояния печени. Системная терапия ГКС, антигистаминные препараты
Интерстициальный пневмонит	Отмена сульфасалазина, при тяжелом течении – системная терапия ГКС
Умеренная лейкопения, нейтропения	Снижение дозы сульфасалазина или временная отмена. Анализ сопутствующей терапии. Наблюдение
Агранулоцитоз, тромбоцитопения, гипо- и апластическая анемия	Отмена сульфасалазина. Системная терапия ГКС. Стимуляторы гемопоэза. Гемотрансфузии. Антибактериальная терапия при агранулоцитозе
Мегалобластная анемия	Фолиевая кислота 1 мг 2 раза в день
Обратимая олигоспермия	Отмена сульфасалазина за 3 месяца до предполагаемого зачатия
Сульфасалазин-индуцированный аутоиммунный синдром, включающий лекарственную красную волчанку	Отмена сульфасалазина. Пульс-терапия сверхвысокими дозами преднизолона и циклофосфамида. Симптоматическая терапия

https://t.me/medknigi

снижались утренняя скованность, выраженность болевого синдрома, суставной индекс, количество воспаленных и болезненных суставов. В этом же метаанализе установлена более высокая эффективность сульфасалазина по сравнению с гидроксихлорохином, но меньшая – по сравнению с тауредоном.

В метаанализе Rains и соавт. (1995) по результатам лечения более 5000 больных ревматоидным артритом базисными препаратами установлена одинаковая эффективность сульфасалазина и метотрексата и большая безопасность сульфасалазина по сравнению с метотрексатом.

В литературе имеется ряд сообщений о способности сульфасалазина задерживать прогрессирование костно-суставных деструктивных изменений по данным рентгенологического исследования (Vander Heijde и соавт., 1990; Smolen и соавт. 1999).

В настоящее время сформировалась хорошо аргументированная результатами многочисленных исследований точка зрения, согласно которой сульфасалазин по эффективности не уступает другим базисным противовоспалительным средствам. Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина (2001) указывают, что суммарный терапевтический эффект салазопиридазина близок к эффекту сульфасалазина.

Учитывая все вышеизложенное, а также клинические рекомендации «Ревматология, 2010» Ассоциации ревматологов России под ред. Е.Л.Насонова и рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR, 2008), *показания к применению сульфасалазина и салазопиридазина* можно сформулировать следующим образом:

- в качестве монотерапии у больных с любой длительностью и активностью ревматоидного артрита при отсутствии прогностически неблагоприятных системных проявлений при наличии противопоказаний к метотрексату или его непереносимости; препарат первого ряда, так как при раннем назначении эффективность удерживается дольше;
- в составе комбинированной базисной терапии (в первую очередь с метотрексатом и лефлуномидом или гидроксихлорохином) при высокой активности ревматоидного артрита;
- серонегативный вариант ревматоидного артрита.

Показания (клинические и лабораторные) для *немедленного прекращения лечения* сульфасалазином и салазопиридазином:

Таблица 67.21. Рекомендации по клиническому наблюдению за больными, получающими лечение сульфасалазином и салазопиридазином

Обследование до начала лечения	Обследование в ходе лечения
Анализ данных анамнеза, физикального и лабораторного исследования с целью выявления факторов, предрасполагающих к развитию возможных побочных эффектов (цитопении в анамнезе, перенесенный вирусный гепатит, патология почек, аллергические реакции на сульфаниламиды, язва желудка)	Анализ данных физикального обследования и переносимости сульфасалазина и салазопиридазина 2 раза в неделю в течение 4 недель, далее 1 раз в 2 недели
Общий анализ крови с обязательным определением количества тромбоцитов	Каждые 1-2 недели до достижения стабильной дозы и далее до 3 месяцев лечения, в последующие 3 месяца – 1 раз в месяц, далее каждые 6 недель
Общий анализ мочи	Каждые 2 недели в течение первых 3-4 месяцев, далее не реже 1 раза в месяц
Анализ сыворотки крови на аминотрансферазы, щелочную фосфатазу, γ-глютамилтрансферазу, билирубин	Первые 3 месяца – каждые 2 недели, последующие 3 месяца – ежемесячно, далее 1 раз в 1,5-2 месяца
Анализ сыворотки крови на креатинин, мочевину	В течение первых 3 месяцев – 1 раз в 2 недели, в последующем – 1 раз в месяц в течение 3 месяцев, далее 1 раз в 3 месяца
Анализ крови на содержание антинуклеарного фактора	При подозрении на развитие лекарственной красной волчанки
Выяснение указаний на потенциальную гиперчувствительность к препарату	Выполнение протокола десинситизации: стартовая доза 50 мг с постепенным ее удвоением каждые 4-7 дней

https://t.me/medknigi

- изменения в общем анализе периферической крови (количество лейкоцитов <4,0×10⁹/л, нейтрофилов 2,0×10⁹/л, тромбоцитов <150×10⁹/л);
- двукратное или большее увеличение содержания в крови аминотрансфераз или щелочной фосфатазы;
- появление кожных сыпей и язв в полости рта;
- реакция гиперчувствительности (поражения кожи, гепатит, пневмонит, агранулоцитоз, апластическая анемия);
- «сульфасалазиновый» синдром (лихорадка, кожная сыпь, нарушение функции печени).

Производные хинолина (4-аминохинолиновые соединения)

К производным хинолина (4-аминохинолиновым соединениям) относятся хлорохин (делагил, хингамин, резохин) и гидроксихлорохин (плаквенил). Хлорохин и плаквенил считаются приблизительно равными по эффективности при лечении ревматоидного артрита. Наряду с этим считается, что переносимость плаквенила лучше по сравнению с хлорохином (делагилом).

Механизм терапевтического действия аминохинолиновых соединений при ревматоидном артрите заключается в следующем:

- мягкий цитостатический и иммунодепрессантный эффект, обусловленный активным связыванием аминохинолиновых соединений с ДНК и РНК иммунокомпетентных клеток (в первую очередь моноцитов-макрофагов), что резко нарушает их функцию и участие в иммуновоспалительных реакциях;
- слабо выраженное противовоспалительное действие, связанное с торможением хемотаксиса нейтрофилов, конкуренцией с провоспалительными простагландинами за места связывания с их рецепторами, уменьшением синтеза провоспалительных цитокинов и АТФ в воспаленных тканях;
- стабилизация лизосомных мембран и, следовательно, уменьшение выхода из них протеолитических ферментов – кислых протеаз;
- нейтрализация свободных радикалов – антиоксидантный эффект.

Следует отметить, что наиболее значимым среди всех перечисленных механизмов действия является иммунодепрессантный, остальные имеют гораздо меньшее значение.

Хлорохин (делагил, хингамин, резохин) – выпускается в таблетках по 0,25 и 0,2 г, а также в ампулах по 5 мл (содержание хлорохина в ампуле 250 мг) для внутримышечных инъекций.

Гидроксихлорохин (плаквенил) – выпускается в таблетках по 0,2 г.

Принятые внутрь аминохинолиновые соединения достаточно быстро и почти полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта, биодоступность составляет около 89-90%, максимальная концентрация в крови достигается через 2-6 часов. Почти половина циркулирующих в крови аминохинолиновых соединений связывается с альбумином. Препараты проникают во многие внутренние органы (печень, почки, легкие, селезенку). Метаболизму подвергается всего лишь около 25-30%. Период полувыведения длительный – около 1-2 месяцев. Основной путь выведения – почками (около 70%) в неизмененном виде.

Методика лечения ревматоидного артрита аминохинолиновыми соединениями

В клинических рекомендациях «Ревматология, 2010» под ред. Е.Л.Насонова Ассоциации ревматологов России приводятся указания по приему аминохинолиновых соединений (**табл. 67.22**).

Считаем целесообразным привести также рекомендации других авторов по лечению рев-

Таблица 67.22. Рекомендации по дозировке аминохинолиновых соединений

Масса тела (кг)	Дозы аминохинолиновых соединений
57-61	1 день (воскресенье) – 200 мг, в остальные дни недели – по 400 мг в день
53-56	2 дня (воскресенье, четверг) 200 мг; в остальные дни – по 400 мг в день
49-52	3 дня (воскресенье, среда, пятница) 200 мг; в остальные дни – 400 мг в день
44-48	3 дня (воскресенье, среда, пятница) 400 мг, в остальные дни – по 200 мг
40-43	2 дня (четверг, воскресенье) 400 мг; в остальные дни – по 200 мг в день

Примечания: - при нарушении функции печени и почек необходимо снижение дозы;

- не рекомендуется превышать суточную дозу гидроксихлорохина (плаквенила) 400 мг (6,5 мг/кг), хлорохина 200 мг (4 мг/кг).

https://t.me/medknigi

матоидного артрита аминохинолиновыми соединениями.

Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина (2001) рекомендуют применять хлорохин в дозе 0,25 г в день или 0,2-0,3 г плаквенила в день (после еды). После достижения стойкого эффекта можно применять меньшие дозы – 0,125 г (1/2 таблетки) хлорохина в день или 0,25 г через день. В случае длительного успешного клинического улучшения можно делать перерывы в применении этих препаратов на 1-3 месяца.

Н.И.Коршунов (2005) рекомендует применять хлорохин или гидроксихинолин по 1 таблетке в сутки, а через 1 год по достижении эффекта возможен прием через день с 1-3-месячным перерывом в год.

Д.Е.Каратеев (2007) называет стандартной дозой аминохинолиновых соединений 200-400 мг в сутки.

В инструкции по применению хлорохина рекомендуется принимать его первые 7 дней по 0,25 г 2 раза в день, затем по 0,25 г 1 раз в сутки в течение 12 месяцев.

Следует отметить, что лечебный эффект аминохинолиновых соединений проявляется лишь через 3-6 месяцев, а максимальный терапевтический эффект – лишь через 6-12 месяцев непрерывной терапии. При хорошей переносимости лечение аминохинолиновыми соединениями может продолжаться значительно дольше (даже несколько лет).

Побочные эффекты аминохинолиновых соединений

Аминохинолиновые соединения считаются наиболее хорошо переносимыми среди всех базисных препаратов даже при длительном применении, однако все же могут наблюдаться следующие побочные эффекты:

- тошнота, гастралгии, иногда снижение аппетита;
- кожные сыпи, зуд кожи;
- головная боль, головокружение, шум в ушах; нарушение сна;
- похудание;
- сероватая пигментация кожи;
- изменение цвета волос (депигментация, поседение волос);
- лейкопения, тромбоцитопения (редко);
- поражение миокарда с изменениями ЭКГ;
- снижение артериального давления;
- обострение псориаза;
- миалгии;
- офтальмологические осложнения (отложение аминохинолиновых соединений в роговицу; нарушения аккомодации, иногда двоение в глазах; изменения сетчатки).

Поражение сетчатки – пигментная ретинопатия – является наиболее серьезным побочным эффектом. Ретинопатия обусловлена отложением препарата в сетчатке и связыванием аминохинолинов с меланином сетчатки, в связи с чем защитная функция меланина оказывается недостаточной. Аминохинолиновая ретинопатия проявляется появлением ярких кругов при взгляде на источник света, возможно снижение остроты зрения при выраженных изменениях сетчатки. При офтальмоскопии обнаруживаются макулярный отек (ранний признак), исчезновение фовеального рефлекса, возможно сужение полей зрения. Опасным признаком считается концентрация пигмента в виде кольца вокруг центральной ямки.

В ходе лечения аминохинолиновыми соединениями необходима консультация окулиста 1 раз в 3-4 месяца с целью своевременного выявления офтальмологических нарушений. Своевременная отмена хинолиновых средств приводит к обратному развитию офтальмологических нарушений.

Установлено, что офтальмологические осложнения при лечении аминохинолиновыми соединениями развиваются главным образом у больных, принимающих эти препараты в высоких суточных дозах. Риск развития аминохинолиновой ретинопатии возрастает у лиц старше 60-65 лет.

Следует отметить, что одновременное применение аминохинолиновых соединений и препаратов золота, цитостатиков, D-пеницилламина, бутадиона (фенилбутазона) увеличивает опасность развития гипоплазии костного мозга и поражения кожи. Лечение аминохинолиновыми соединениями на фоне приема алкоголя способствует проявлению гепатотоксического эффекта. Одновременный прием аминохинолиновых соединений и глюкокортикостероидов увеличивает риск развития миопатии и кардиомиопатии. Необходимо помнить, что антациды нарушают абсорбцию аминохинолиновых соединений, а циметидин повышает их концентрацию. Фенотиазин и рифампицин усиливают риск поражения сетчатки при одновременном применении с аминохинолинами.

Профилактика побочных эффектов

При лечении аминохинолинами необходимо во избежание побочных эффектов придерживаться определенных рекомендаций (**табл. 67.23**).

https://t.me/medknigi

Следует отметить, что под влиянием солнечных лучей увеличивается риск поражения сетчатки. Поэтому больным, которые лечатся аминохинолиновыми соединениями, необходимо в солнечную погоду носить темные очки независимо от времени года.

Противопоказания к лечению аминохинолиновыми соединениями

Аминохинолиновые соединения не следует назначать в следующих ситуациях:

- состояние гиперчувствительности к этим препаратам;
- печеночная и/или почечная недостаточность;
- заболевания сетчатки и роговицы;
- заболевания кроветворной системы (в первую очередь лейкопения, тромбоцитопения);
- заболевания сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатии любого генеза);
- порфиринурия;
- псориатический артрит;
- беременность.

Аминохинолиновые соединения в современной базисной терапии ревматоидного артрита

В настоящее время общепринято считать, что аминохинолиновые соединения являются наиболее слабыми среди всех других базисных препаратов и уступают всем остальным по клинической эффективности, что подтверждено различными исследованиями, в частности, Nuver-Zwart и соавт. (2002) и др. Доказано, что они не замедляют прогрессирование эрозивно-деструктивных изменений суставов, что, естественно, снижает их значимость в лечении ревматоидного артрита. В то же время привлекает сравнительно хорошая переносимость аминохинолиновых соединений.

Исходя из вышеизложенного, *показаниями* к назначению аминохинолиновых соединений при ревматоидном артрите являются:

- ревматоидный артрит в ранней стадии с низкой активностью и отсутствием факторов риска неблагоприятного прогноза;
- ревматоидный артрит в активной стадии при наличии противопоказаний или непереносимости других базисных препаратов;
- недифференцированный полиартрит при невозможности исключить дебют системного заболевания соединительной ткани (например, системной красной волчанки);
- сочетание ревматоидного артрита и факторов риска сердечно-сосудистых катастроф (за счет положительного влияния аминохинолиновых соединений на липидный профиль).

Показания к немедленной отмене аминохинолиновых соединений:

- изменения анализа крови (количество лейкоцитов $<4,0\times10^9$/л; тромбоцитов $<150,0\times10^9$/л; нейтрофилов $<2,0\times10^9$/л;
- появление вышеописанных офтальмологических нарушений и выраженных поражений кожи.

Лечение D-пеницилламином

D-пеницилламин (купренил, металлкаптаза) – синтетический препарат, который по структуре может рассматриваться как часть молекулы пенициллина и является диметильным производным аминокислоты цистеина.

Механизм действия препарата:

- обладает иммунодепрессантным эффектом, ингибирует функцию В-лимфоцитов,

Таблица 67.23. Рекомендации по клиническому наблюдению за больными, получающими лечение аминохинолиновыми соединениями

Обследование до начала лечения аминохинолиновыми соединениями	Обследование во время лечения аминохинолиновыми соединениями
Анализ данных анамнеза, физикального и инструментального обследования с целью выявления факторов риска развития побочных эффектов	Как правило, 1 раз в 1-2 месяца
Расспрос пациента о состоянии зрения, осмотр офтальмолога, офтальмоскопия, исследование полей зрения	Каждые 3 месяца
Общий анализ крови с обязательным подсчетом тромбоцитов	1 раз в 1-2 месяца
Самоконтроль нарушений зрения	Постоянно, ежедневно
Измерение артериального давления, ЭКГ	Измерение артериального давления 2-3 раза в неделю, самоконтроль ежедневно, особенно у пожилых. ЭКГ – 1 раз в месяц

Т-лимфоцитов-хелперов, взаимодействие моноцитов и лимфоцитов за счет снижения экспрессии на поверхности макрофагов антигенов локуса DR системы HLA;

- подавляет синтез коллагена в организме и нормализует соотношение между его растворимыми и нерастворимыми фракциями, тем самым тормозит развитие склерозирующего процесса в тканях;
- снижает уровень патологических макроглобулинов, в том числе ревматоидного фактора, разрушая его, активирует диссоциацию иммунных комплексов;
- ингибирует активность протеолитических ферментов в синовиальной жидкости;
- ускоряет дисмутацию супероксидов и проявляет умеренное антиоксидантное действие;
- связывает ионы многих металлов, особенно меди, ртути, свинца, никеля.

Формы выпуска D-пеницилламина и основные сведения о его фармакокинетике

D-пеницилламин (купренил) выпускается в таблетках по 0,25 г и в капсулах по 0,15 и 0,25 г.

Препарат после приема внутрь быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, величина абсорбции колеблется от 40 до 70%. Максимальная концентрация D-пеницилламина в крови создается через 1-3 часа. Метаболизм происходит в печени, период полувыведения 25-75 ч, выводится почками преимущественно в виде метаболитов.

Методика лечения ревматоидного артрита D-пеницилламином

D-пеницилламин принимается после еды. Начальная суточная доза препарата составляет 250-300 мг Эффект наступает через 8-12 недель (2-3 месяца), при отсутствии или незначительности эффекта дозу увеличивают до 400 мг в день, в дальнейшем, если необходимо, через 2-3 месяца дозу увеличивают до 600 мг в сутки. Дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно, так как это не приводит к усилению эффекта, а лишь способствует проявлению токсического действия. Терапевтический эффект препарата проявляется через 3-6 месяцев применения. При отсутствии эффекта через 4-6 месяцев препарат отменяют. При стойком эффекте можно попытаться постепенно снизить дозу до поддерживающей — 100-250 мг в сутки, которую принимают в течение длительного времени (месяцы, годы).

У некоторых больных препарат может оказаться эффективным в суточной дозе 50-150 мг. Существует тенденция лечить РА малыми дозами D-пеницилламина.

У некоторых больных РА может развиться «вторичная неэффективность» — т.е. вначале проявляется терапевтический эффект, а в дальнейшем наступает стойкое обострение РА, несмотря на прием препарата.

Следует помнить об особенностях взаимодействия D-пеницилламина с некоторыми лекарственными препаратами. Одновременный прием фенилбутазона (бутадиона) или аминохинолоновых соединений усиливает риск развития побочных явлений D-пеницилламина. С пероральными препаратами золота D-пеницилламин образует хелатные соединения и резко уменьшает их всасываемость.

Возможные побочные эффекты D-пеницилламина

К сожалению, лечение D-пеницилламином может приводить к развитию ряда побочных эффектов, которые представлены в **табл. 67.24** (с. 1092).

Побочные реакции при лечении D-пеницилламином встречаются у 30-40% больных, могут быть выраженными. При развитии побочных эффектов лечение D-пеницилламином необходимо отменить. При развитии нейропатии требуется лечение витамином B_6 (пиридоксином). При тяжелом поражении кожи и развитии волчаночно-подобного синдрома рекомендуется лечение глюкокортикостероидными препаратами. Возобновлять лечение после купирования выраженных побочных реакций нецелесообразно, так как они могут рецидивировать. Изменения вкуса обычно преходящи, могут проходить даже при продолжающемся лечении D-пеницилламином. Развитие аплазии костного мозга или менее тяжелого цитопенического синдрома является, несомненно, показанием к отмене D-пеницилламина и назначению глюкокортикостероидной терапии.

Рекомендации по наблюдению больных, получающих лечение D-пеницилламином. с целью профилактики его побочных явлений, представлены в **табл. 67.25** (с. 1093).

Во время лечения D-пеницилламином рекомендуется принимать дополнительно не менее 0,5 л жидкости перед сном и ночью. Многие рекомендуют также профилактический прием витамина B_6 (пиридоксина).

Противопоказания к лечению D-пеницилламином

D-пеницилламин противопоказан при следующих состояниях:

https://t.me/medknigi

- ревматоидный артрит с системными проявлениями (с поражением почек, легких и других органов);
- нарушения гемопоэза: лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения;
- поражение почек;
- хроническая почечная недостаточность;
- нарушение функции печени, значительно выраженное (активный гепатит, цирроз печени);
- гиперчувствительность к D-пеницилламину;
- беременность, кормление грудью;
- миастения.

Место D-пеницилламина в современной базисной терапии ревматоидного артрита

В настоящее время сформировалось представление о невысокой эффективности D-пеницилламина в лечении больных ревматоидным артритом. К тому же установлено, что D-пеницилламин не способен затормозить прогрессирование эрозивно-деструктивных изменений в пораженных суставах.

Основным показанием к назначению D-пеницилламина при ревматоидном артрите является ревматоидный артрит с невысокой активностью без системных проявлений при наличии противопоказаний к другим базисным препаратам (прежде всего метотрексату, сульфасалазину, лефлуномиду) или непереносимости этих препаратов.

Обсуждая место D-пеницилламина в современной терапии ревматоидного артрита, уместно привести высказывание Я.А.Сигидина и Г.В.Лукиной (2001): «Реальное значение этого препарата в терапии ревматоидного артрита следует признать весьма скромным, и в дальнейшем оно будет, по-видимому, еще больше уменьшаться».

Показания к немедленному прерыванию лечения D-пеницилламином

D-пеницилламин следует отменить при развитии следующих ситуаций:

- изменения в общем анализе крови (количество лейкоцитов $<4{,}0\times10^9$/л, тромбоцитов $<150{,}0\times10^9$/л, нейтрофилов $<2{,}0\times10^9$/л);
- протеинурия >1,0 г в сутки;
- появление гематурии;
- развитие язвенного стоматита;
- появление пузырчато-подобной кожной сыпи, волчаночно-подобного синдрома;
- значительное нарушение функции печени;
- прогрессирующая одышка, появление аускультативной и рентгенологической картины пневмонита;
- развитие тяжелой полинейропатии.

Лечение ревматоидного артрита циклоспорином

Циклоспорин представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Препарат является иммунодепрессантом.

Механизм действия циклоспорина:

Таблица 67.24. Побочные эффекты D-пеницилламина

Система органов пищеварения	Тошнота, рвота, снижение аппетита, боли в эпигастрии, диарея; афтозный стоматит, металлический привкус во рту; глоссит, холестаз внутрипеченочный, панкреатит
Кожа и ее придатки	Кожные сыпи, кожный зуд, токсический эпидермальный некролиз; алопеция
Заболевания органов дыхания	Аллергический альвеолит, синдром Гудпасчера
Центральная нервная система	Нарушение или полная потеря вкуса; полинейропатия (обусловлена дефицитом витамина B_6, возникающим при лечении D-пеницилламином), миастенический синдром
Система кроветворения	Эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения; гипоплазия костного мозга, гемолитическая анемия, агранулоцитоз
Почки	Протеинурия, нефротический синдром (редко), микрогематурия (редко)
Костно-суставная и мышечная система	Миалгии, тендовагинит (редко)
Волчаночно-подобный синдром	Эритематозная кожная сыпь, артралгия, миалгия, появление в крови антинуклеарных антител, антител к двуспиральной ДНК, лихорадка
Другие реакции	Увеличение грудных желез у женщин, галакторея

https://t.me/medknigi

- связывание с белком цитоплазмы 17Kda-циклофилином, обладающим выраженной пептидил-пропил-цис-трансизомеразной активностью; образовавшийся комплекс циклоспорин и 17Kda-циклофилин ингибирует кальциневрин (серин/треонинфосфатазу), что приводит к нарушению активности генов, контролирующих синтез иммунокомпетентными клетками, моноцитами, макрофагами цитокинов, прежде всего ИЛ-2, а также ИЛ-3,4, фактора некроза опухоли-α, γ-интерферона;
- ингибирование активации Т-лимфоцитов и, следовательно, Т-клеточного иммунного ответа, обусловленное, прежде всего, снижением продукции ИЛ-2, который является фактором роста Т-лимфоцитов; циклоспорин блокирует Т-лимфоциты в состоянии покоя в фазе G0 или G1 клеточного цикла; нарушается также кооперация Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-киллеров.

Итогом вышеуказанных механизмов действия циклоспорина является подавление аутоиммунных реакций, играющих ведущую роль в развитии ревматоидного артрита. Следует еще раз подчеркнуть селективное действие циклоспорина на Т-лимфоциты и почти полное отсутствие влияния на гемопоэз.

Формы выпуска циклоспорина А и основные сведения о его фармакокинетике

Циклоспорин – выпускается в капсулах по 25, 50 и 100 мг; во флаконах по 50 мл, содержащих 10% раствор для приема внутрь; в ампулах, содержащих концентрат для внутривенного введения (ампулы по 1 мл содержат 50 мг препарата, ампулы по 5 мл – 250 мг).

Сандиммун-неорал – особая микроэмульсионная форма циклоспорина, в отличие от обычного циклоспорина, всасывается в большем количестве и быстрее, имеет более высокую биодоступность, пик концентрации в крови более высок, достигается быстрее; выпускается в капсулах по 10, 25, 50, 100 мг и в виде 10% раствора для приема внутрь во флаконах по 50 мл.

Всасывание всех препаратов циклоспорина в желудочно-кишечном тракте происходит не полностью, биодоступность составляет около 30-35%. Поступив в кровь, циклоспорин активно связывается с белками крови, преимущественно с липопротеинами, в свободном виде циркулирует лишь около 10% препарата. Максимальная концентрация препарата в крови создается приблизительно через 1,5-3,5 часа после приема внутрь. Период полувыведения составляет около

Таблица 67.25. Рекомендации по динамическому наблюдению больных, получающих лечение D-пеницилламином

Обследование до начала лечения D-пеницилламином	Обследование в ходе лечения D-пеницилламином
Анализ данных анамнеза, физикального, инструментального, лабораторного обследования с целью выявления факторов риска развития побочных эффектов (нарушение функции печени, почек, тяжелые поражения кожи, лейко- и тромбоцитопения, полинейропатия и др.)	1 раз в неделю в течение первых 6 месяцев, в последующем 1 раз в месяц
Общий анализ крови с обязательным подсчетом количества тромбоцитов	1 раз в 2 недели в течение первых 6 месяцев лечения, в дальнейшем 1 раз в месяц
Общий анализ мочи	1 раз в 2 недели в течение первых 6 месяцев лечения, в дальнейшем 1 раз в месяц
Анализ крови на билирубин, аминотрансферазы, щелочную фосфатазу, γ-глютамилтранспептидазу, мочевину, креатинин	1 раз в 6 месяцев
Консультация невропатолога	1 раз в 6 месяцев
Рентгенологическое исследование легких	1 раз в год при отсутствии признаков поражения легких, а также при появлении кашля, одышки, аускультативных признаков поражения легких
	При развитии волчаночно-подобного синдрома – анализ крови на антинуклеарные антитела и антитела к ДНК

https://t.me/medknigi

6-8 часов (по некоторым данным, до 9 часов). Метаболизируется циклоспорин преимущественно печенью с участием фермента Р450 3А, образуется около 20-25 метаболитов, большинство из которых является биологически активными. Выводится циклоспорин из организма преимущественно с желчью, около 6% почками, в неизмененном виде – около 0,1%.

Методика лечения ревматоидного артрита циклоспорином

Для лечения ревматоидного артрита циклоспорин применяется только внутрь. Суточная доза препарата долго обсуждалась в литературе. Вначале применялись достаточно высокие дозы циклоспорина, достигавшие 10 мг/кг/сут, вызывавшие явный клинический эффект, но, к сожалению, при этом часто проявлялось токсическое действие препарата.

В настоящее время на основании исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, оптимальной дозой циклоспорина с точки зрения эффективности и безопасности считается суточная доза 2,5-3,5 мг/кг массы тела пациента, т.е. обычно 150-200 мг в день в 2 приема. Согласно инструкции к препарату, при отсутствии эффекта суточная доза сандиммуннеорала (циклоспорина) может быть увеличена постепенно до 5 мг/кг массы тела, разумеется, при хорошей переносимости препарата и отсутствии токсических явлений.

Важно подчеркнуть, что положительный терапевтический эффект циклоспорина наступает только через 3 месяца непрерывного лечения (по некоторым данным, через 3,5-4 месяца). Поэтому делать заключение о неэффективности первоначальной суточной дозы циклоспорина и принимать решение о необходимости ее увеличения можно только лишь спустя 3-4 месяца от начала лечения. Риск развития токсических эффектов при лечении циклоспорином в суточной дозе 5 мг/кг значительно возрастает.

Считаем целесообразным привести методику лечения ревматоидного артрита циклоспорином, рекомендуемую Я.А.Сигидиным и Г.В.Лукиной (2001). Они начинают лечение циклоспорином в суточной дозе 2,5 мг/кг и при хорошей переносимости прием препарата в этой дозе продолжается 3,5-4 месяца. Если в течение этого периода времени не получено положительного эффекта, дальнейшее применение циклоспорина можно считать нецелесообразным. Если же улучшение было достигнуто, но недостаточное, дозу циклоспорина можно повысить до 3,0-3,5 мг/кг/сутки и продолжить лечение в этой дозе еще 2-2,5 месяца. Таким образом, общая длительность лечения составит 6 месяцев. Если к концу этого срока не получено желаемого результата на этой дозе, дальнейшее лечение циклоспорином расценивается как неэффективное и прекращается.

Таблица 67.26. Возможные побочные эффекты циклоспорина

Система органов пищеварения	Тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея, боли в животе (преимущественно в эпигастрии, вокруг пупка); токсический гепатит с повышением билирубина, аминотрансфераз, панкреатит
Центральная нервная система	Головная боль, головокружение, парестезии, гиперестезии, нарушение координации движений, миопатия с развитием значительной мышечной слабости; энцефалопатия; нарушение зрения; в редких случаях – эпилептиформный синдром; в тяжелых случаях при выраженной интоксикации циклоспорином – нарушение сознания
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия, иногда рефрактерная к терапии
Почки	Интерстициальный фиброз почек с последующей клубочковой атрофией и развитием почечной недостаточности; протеинурия, гематурия
Система кроветворения	Возможно (нечасто) развитие лейкопении, тромбоцитопении, анемии
Метаболические нарушения	Гипомагниемия, гиперкалиемия, гиперлипидемия
Лимфоидная система	Повышен риск развития лимфом
Половая система	Дисменорея, аменорея у женщин, половая слабость у мужчин
Другие реакции	Кожные сыпи, аллергические реакции, гиперплазия десен с кровоточивостью, редко бронхоспазм

https://t.me/medknigi

Возможные побочные эффекты циклоспорина

Применяющиеся в настоящее время суточные дозы циклоспорина 2,5-3,5 мг/кг, как правило, хорошо переносятся. Однако в ряде случаев возможно развитие побочных эффектов (**табл. 67.26**).

Следует отметить, что наиболее значимыми побочными эффектами циклоспорина являются артериальная гипертензия и поражение почек. У большинства больных развившаяся артериальная гипертензия поддается коррекции β-адреноблокаторами, антагонистами кальция. Поражение почек характеризуется развитием интерстициального фиброза, атрофией канальцев, непроходимостью капилляров клубочков, возможно даже уменьшение количества клубочков. Однако при своевременной диагностике нефротических осложнений и отмене циклоспорина морфологические изменения могут претерпевать обратное развитие и функция почек восстанавливается.

Угнетающее влияние на кроветворение и развитие цитопении может наблюдаться при лечении циклоспорином, но по сравнению с лечением классическими иммунодепрессантами это бывает редко.

Лечение циклоспорином должно проводиться под контролем уровня креатинина в сыворотке крови. Если уровень креатинина в крови повышается на 30% по сравнению с исходным (до начала лечения), дозу циклоспорина необходимо снизить на 50%, а если это не приводит к нормализации содержания креатинина в крови, циклоспорин отменяют. После нормализации креатинина можно возобновить лечение в половинной дозе.

Ввзаимодействие циклоспорина с другими лекарственными средствами.

Концентрацию циклоспорина в крови повышают антибиотики-макролиды, кетоконазол, флуконазол, антагонисты кальция, верапамил, дилтиазем, никардипин, метоклопрамид, пероральные контрацептивы, высокие дозы метилпреднизолона, аллопуринол, амиодарон, доксициклин, пропафенон.

Напротив, снижать концентрацию циклоспорина в крови могут рифампицин, карбамазепин, пробукол, тиклопидин, препараты зверобоя.

При одновременном применении циклоспорина, аминогликозидных антибиотиков, ванкомицина, нестероидных противовоспалительных препаратов наблюдается синергизм нефротоксического действия этих лекарств.

Циклоспорин уменьшает клиренс дигоксина, колхицина, статинов, что увеличивает вероятность интоксикации этими препаратами, в частности, возможность рабдомиолиза под влиянием статинов.

При комбинации циклоспорина с другими базисными препаратами, в частности, с метотрексатом, хлорохином, препаратами золота усиливается риск миелосупрессии, гепато- и нефротоксичности. Применение ингибиторов АПФ, калийсберегающих диуретиков, препаратов калия на фоне лечения циклоспорином способствует развитию гиперкалиемии

Рекомендации по наблюдению больных с целью профилактики побочных явлений циклоспорина представлены в **табл. 67.27** (с. 1096).

Противопоказания к лечению циклоспорином

Циклоспорин противопоказан при следующих состояниях и заболеваниях:

- индивидуальная гиперчувствительность к циклоспорину;
- артериальная гипертензия;
- злокачественные новообразования;
- выраженное нарушение функции почек; в частности, вторичный амилоидоз почек;
- беременность и лактация;
- выраженное нарушение функции печени;
- выраженная тромбоцитопения и/или лейкопения, анемия.

Место циклоспорина в современной базисной терапии ревматоидного артрита

В ряде плацебоконтролируемых исследований, выполненных в соответствии с положениями доказательной медицины, достоверно доказана терапевтическая эффективность циклоспорина при ревматоидном артрите (Dougados и соавт., 1989, 1996: Tugwell и соавт., 1990, 1995; Van Rijthoven и соавт, 1991), что выражается в уменьшении болей, объективных признаков воспаления суставов, утренней скованности, улучшении функционального суставного индекса.

Большое значение имеют исследования Я.А.Сигидина Г.В.Лукиной (1995), Forre (1994), Harrison (1996), в которых убедительно доказана способность циклоспорина тормозить прогрессирование эрозивно-деструктивных суставных изменений у больных ревматоидным артритом. Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина (2001) в ходе проведенного рандомизированного исследования по сопоставлению циклоспорина, метотрексата и азатиоприна у больных ревматоидным артритом

https://t.me/medknigi

с системными поражениями установили одинаковый положительный эффект названных базисных препаратов.

Большой интерес представляют исследования, посвященные изучению возможности и эффективности комбинированной терапии ревматоидного артрита с использованием в качестве одного из базисных препаратов циклоспорина. В работах Tugwell и соавт. (1995), Borne и соавт. (1997), Bensen и соавт. (1994) показано, что добавление циклоспорина к метотрексату, хлорохину или препаратам золота приводило к значительному клиническому улучшению у больных ревматоидным артритом, у которых названные препараты до назначения циклоспорина были малоэффективны.

Однако необходимо отметить, что высокая стоимость циклоспорина, возможность развития тяжелой артериальной гипертензии и потенциальная нефротоксичность, конечно, ограничивают его применение.

С учетом вышеизложенного, современными *показаниями к назначению циклоспорина* при ревматоидном артрите являются:

- ревматоидный артрит, резистентный к другим средствам базисной терапии;
- наличие противопоказаний к другим базисным препаратам или гиперчувствительность к ним, их непереносимость.

Это показание правомочно и не всегда может оспариваться – как указывают Я.А.Сигидин и В.Г.Лукина (2001), «спектр побочных эффектов циклоспорина и других иммунодепрессантов не совпадает и поэтому непереносимость метотрексата и азатиоприна в большинстве случаев не служит противопоказанием для применения циклоспорина».

Показания к немедленной отмене циклоспорина

Необходимо сразу же прекратить лечение циклоспорином больных ревматоидным артритом в следующих ситуациях:

- изменение общего анализа крови (количество лейкоцитов $<4{,}0\times10^9$/л, количество нейтрофилов $<2{,}0\times10^9$/л, количество тромбоцитов $<150\times10^9$/л);
- увеличение содержания креатинина в крови на 30% и больше по сравнению с исходным (многие полагают, что можно попытаться продолжить лечение, но в дозе, уменьшенной наполовину);
- появление гиперкалиемии;
- значительное увеличение уровня липидов в крови в процессе лечения циклоспорином;
- появление интенсивного кожного зуда и других выраженных кожных изменений;
- развитие токсического гепатита.

Таблица 67.27. Рекомендации по динамическому наблюдению больных с целью профилактики побочных явлений циклоспорина

Обследование до начала лечения циклоспорином	Обследование в ходе лечения циклоспорином
Анализ данных анамнеза, физикального и инструментального обследования с целью выявления факторов риска возможных побочных эффектов циклоспорина (прежде всего, артериальной гипертензии и патологии почек)	Физикальное исследование больного в стационаре ежедневно, амбулаторно – не менее 1 раза в неделю до достижения стабильной дозы, затем 1 раз в 2 недели
Измерение артериального давления	В стационаре ежедневно, амбулаторно 1 раз в неделю до достижения стабильной дозы, затем 1 раз в 2 недели
Общий анализ крови с обязательным подсчетом тромбоцитов	1 раз в 2 недели до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в месяц, в последующем 1 раз в 2 месяца
Общий анализ мочи	Каждые 2 недели до достижения оптимальной дозы, далее 1 раз в месяц
Проба Реберга-Тареева с определением клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину	1 раз в месяц до достижения стабильной дозы, затем 1 раз в 2-3 месяца
Определение содержания в крови креатинина и мочевины	Каждые 2 недели до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в месяц
Определение содержания в крови аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы	1 раз в месяц до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в 3 месяца
Анализ крови на липидный профиль	1 раз в 6 месяцев

https://t.me/medknigi

Лечение ревматоидного артрита тимодепрессином

Тимодепрессин является представителем нового поколения синтетических пептидных иммунодепрессантов, состоит из неприродных D-аминокислот, соединенных γ-пептидной связью (γ-D-глутамил-D-триптофана динатриевая соль). Препарат обладает следующими *механизмами действия*:

- обратимо блокирует пролиферацию стволовых кроветворных клеток в S-фазе;
- уменьшает количество активированных и цитотоксических Т-лимфоцитов, а также пролиферацию Т-лимфоцитов, индуцированную фитогемагглютинином;
- снижает содержание клеток, несущих костимулирующую молекулу CD28;
- угнетает спонтанную продукцию фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-гамма.

В конечном итоге, вышеуказанные механизмы действия тимодепрессина обусловливают его иммунодепрессантный и противовоспалительный эффекты.

Тимодепрессин выпускается в следующих *формах*:

- в ампулах по 1 мл 1% раствора для внутримышечных и подкожных инъекций;
- во флаконах по 5 мл 0,1% раствора для интраназального применения;
- спрей назальный дозированный 0,25% и 0,5% по 3, 5, 10 мл во флаконе.

Препарат зарегистрирован по следующим *показаниям*:

- ревматоидный артрит и другие системные заболевания соединительной ткани;
- аутоиммунные одно-, двух- и трехростковые цитопении — как первичные, так и вторичные, возникшие не фоне лимфоцитарных лимфом и хронического лимфолейкоза;
- гипопластические анемии;
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- кожные заболевания: атопический дерматит, псориаз, пузырчатка, нейродермит, симптоматическое лечение Т-клеточных лимфом кожи.

В данном разделе обсуждается применение тимодепрессина лишь для лечения ревматоидного артрита. В соответствии с инструкцией рекомендуется следующая *методика лечения* ревматоидного артрита тимодепрессином: 1-2 мл 0,1% раствора вводят внутримышечно ежедневно в течение 7 дней, затем 2 раза в неделю; курс лечения составляет 16 недель. Переносимость тимодепрессина хорошая. Побочные эффекты наблюдаются редко и выражены слабо: аллергические реакции, преходящая лейкопения (обычно после второго курса применения препарата, в последующем количество лейкоцитов в крови нормализуется).

Противопоказаниями к лечению тимодепрессином являются:

- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- инфекционные заболевания в остром периоде;
- беременность и период лактации;
- индивидуальная непереносимость препарата.

В настоящее время место тимодепрессина в базисной терапии ревматоидного артрита, в том числе комбинированной, пока окончательно не определено, нужны исследования по изучению эффективности этого препарата, выполненные в соответствии с основными положениями доказательной медицины.

Лечение ревматоидного артрита лефлуномидом

Лефлуномид — новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита; является низкомолекулярным (270 аминокислот) синтетическим производным изоксазола, обладает иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью.

Лефлуномид, принятый внутрь, быстро и почти полностью подвергается метаболизму в стенке кишечника, печени, плазме с образованием активного метаболита 2-циано-3-гидрокси-N-(4-трифторметилфенил)-кротонамида, который обычно обозначают как А771726 или малононитриламид. Этот метаболит составляет более 95% препарата, присутствующего в крови, и сам обладает лечебным действием.

Механизм действия лефлуномида

Механизмы лечебного действия лефлуномида при ревматоидном артрите многообразны, но главным является способность препарата тормозить пролиферацию и функциональную активность Т-лимфоцитов, играющих важнейшую роль в развитии иммунного воспаления суставов и прогрессировании заболевания. Наряду с этим угнетается также пролиферация и активация моноцитов и макрофагов.

Как известно, активированные Т-лимфоциты синовиальной оболочки выделяют при ревматоидном артрите медиаторы, регулирующие (активирующие) функции В-лимфоцитов, макрофагов, фибробластов и синтез провоспалительных цито-

https://t.me/medknigi

кинов. Для функционирования Т-лимфоцитов, макрофагов, моноцитов и их пролиферации и активации необходимы нормальный уровень биосинтеза пиримидина и оптимальная активность фермента тирозинкиназы.

Механизм угнетения пролиферации активированных Т-лимфоцитов, макрофагов, моноцитов:

- угнетение активным метаболитом лефлуномида (A771726, малононитраламидом или терилефлуномидом) фермента дегидрооротатдегидрогеназы, расположенной на внутренней стенке митохондрий лимфоцитов, что приводит к нарушению синтеза пиримидиновых нуклеотидов и далее синтеза ДНК и РНК в поздней фазе G1 клеточного цикла; принято считать, что лефлуномид действует избирательно, прежде всего на активированные Т-лимфоциты, макрофаги;
- угнетение малононитриламидом фермента тирозинкиназы, что приводит к нарушению передачи активирующего сигнала в лимфоцитах в начальной фазе (тирозинкиназа участвует в этом процессе); однако следует отметить, что тирозинкиназную активность лефлуномид подавляет в высокой концентрации (в 10-500 раз более высокой, чем это необходимо для подавления активности фермента дигидрооротатдегидрогеназы). Принято считать, что подавление тирозинкиназы имеет значение в реализации антипролиферативного эффекта лефлуномида;
- ингибирование терилефлуномидом (в высоких концентрациях!) тирозинфосфорилированных белков (СВ3 Т-клеточных рецепторов, рецепторов интерлейкина-2 и синтез самого интерлейкина-2), участвующих в активации Т-лимфоцитов.

Итак, вследствие вышеуказанных процессов угнетается Т-клеточный аутоиммунный ответ. В свою очередь, нарушение пролиферации активированных Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов сопровождается снижением синтеза провоспалительных цитокинов (γ-интерферона, фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-6, интерлейкина-β), провоспалительного простагландина E_2, оксида азота и матриксных металлопротеиназ (протеолитических ферментов, повреждающих суставной хрящ) в крови и в синовиальной ткани больных ревматоидным артритом.

Установлена также способность лефлуномида блокировать образование антител, что связано с подавлением пролиферации В-лимфоцитов в связи с нарушением синтеза в них пиримидинов и, следовательно, ДНК и РНК.

В литературе обсуждается и считается доказанной также способность лефлуномида нарушать синтез молекул адгезии, угнетать миграцию, адгезию и диапедез нейтрофилов. Эти особенности действия лефлуномида связаны с нарушением синтеза гликопротеинов в связи с угнетением образования пиримидиновых соединений.

Метаболит лефлуномида A771726 (малононитриламид) ингибирует также фермент циклооксигеназу-2, играющий важнейшую роль в регуляции синтеза простагландина в воспаленной синовии суставов.

Таким образом, лефлуномид проявляет антипролиферативное, иммунодепрессантное и противовоспалительное действие. Механизм действия лефлуномида представлен на **рис. 67.3**.

Формы выпуска лефлуномида и основные сведения по его фармакокинетике

Лефлуномид (арава) выпускается в таблетках по 10, 20, 100 мг.

При приеме внутрь лефлуномид абсорбируется на 85-95%. Антипролиферативное, иммунодепрессантное и противовоспалительное действие лефлуномида, как было указано выше, обусловлено эффектами его метаболита A771726 (см. выше в разделе «Механизм действия»). Превращение лефлуномида в активный метаболит происходит в стенке кишечника, плазме и печени. В плазме, моче, кале обнаруживаются лишь следы неизмененного лефлуномида. Активный метаболит A771726 более чем на 99% связывается с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином). A771726 подвергается вторичному прохождению через печень. Предполагается, что именно этот фактор обусловливает длительный период полувыведения активного метаболита лефлуномида – 14-16 дней. Это обстоятельство следует учитывать при назначении лефлуномида, вначале принимать насыщающую дозу препарата по 100 мг в течение 3 дней, затем переходить на поддерживающую дозу. Такая методика приема создает равновесную концентрацию A771726 в крови, в противном случае для достижения такой концентрации активного метаболита лефлуномида потребуется около 2-2,5 месяцев.

Выведение из организма A771726 осуществляется желудочно-кишечным трактом (приблизительно 48%) и почками (около 43-45%). Метаболизм лефлуномида значительно быстрее происходит у курильщиков. Небольшие концентрации активного метаболита лефлуномида A771726 могут определяться в плазме крови больных даже через 1,5-2 года после отмены препарата.

Методика лечения ревматоидного артрита лефлуномидом

Общепринятой методикой лечения ревматоидного артрита лефлуномидом является следующая: первые 3 дня больной получает препарат по 100 мг 1 раз в день («период насыщающих доз»), после чего назначается поддерживающая доза 20 мг 1 раз в сутки. Согласно инструкции к препарату, поддерживающая доза может колебаться от 20 до 10 мг 1 раз в сутки. Терапевтический эффект обычно развивается через 4-6 недель и может в дальнейшем постепенно нарастать до 4-6 месяцев.

Следует отметить, что в период достижения насыщающей дозы (т.е. первые 3 дня приема по 100 мг препарата) велика вероятность развития побочных эффектов и, следовательно, возникает риск прерывания из-за этого лечения лефлуномидом. В клинических рекомендациях «Ревматология, 2010» Ассоциации ревматологов России под ред. Е.Л.Насонова указывается, что при назначении лефлуномида в дозе 20 мг/сут (или даже 10 мг/сут) значительно замедляется наступление клинического эффекта, но это можно компенсировать интенсификацией сопутствующей терапии, например, малыми дозами глюкокортикостероидных препаратов. Установлено, что прием пищи не влияет на всасывание лефлуномида в кишечнике. Таблетки лефлуномида надо проглатывать целиком, не разжевывая, и запивать достаточным

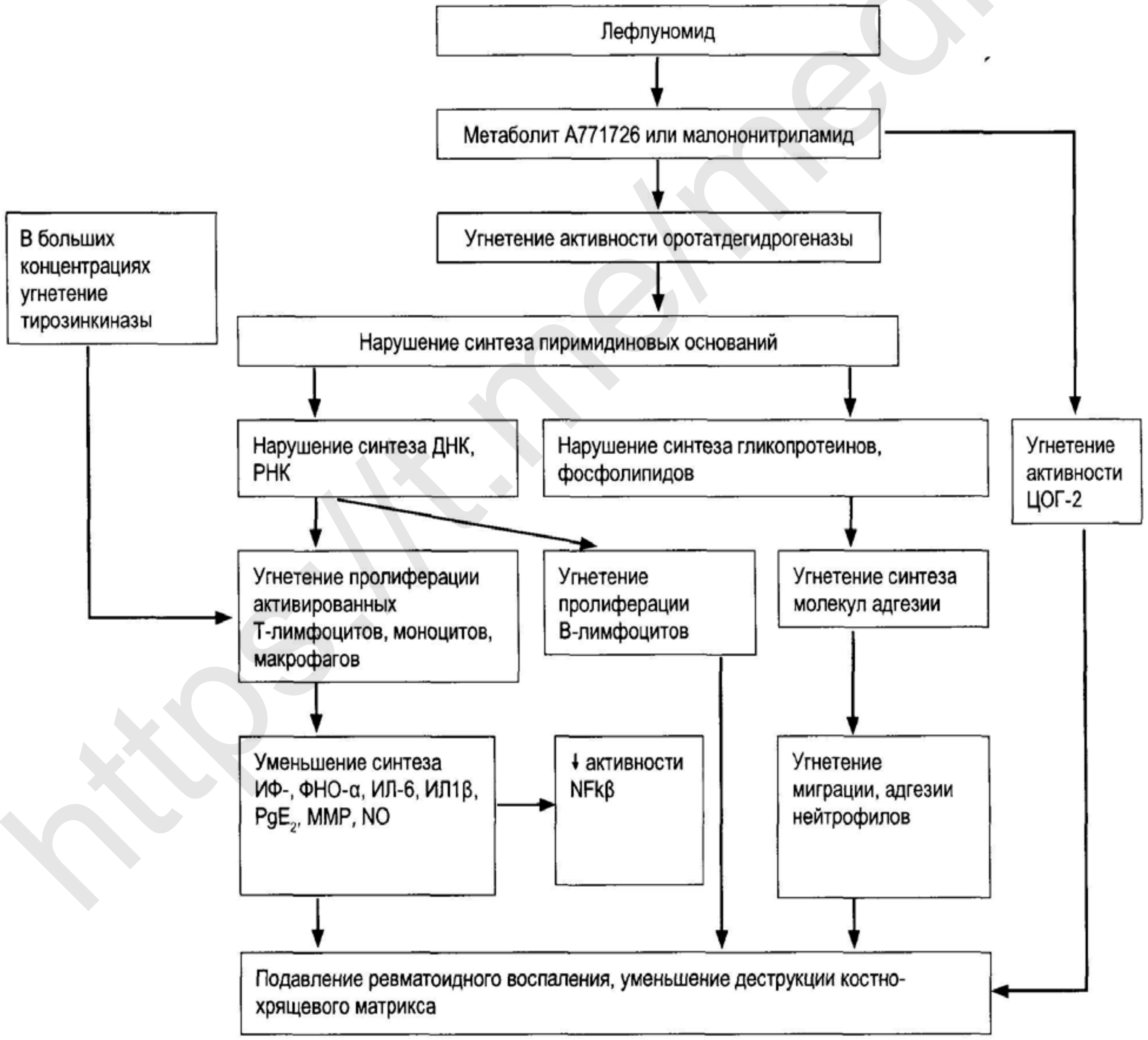


Рис. 67.3. Механизм действуия лефлуномида при ревматоидном артрите.
Сокращения: ИФ-γ – интерферон-γ; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-1β – интерлейкин-β; PgE_2 – простагландин E_2; MMP – матриксные металлопротеиназы; NO – азота оксид; ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2.

количеством жидкости. Терапевтический эффект лефлуномида проявляется в среднем через 1-2 месяца лечения.

Лечение лефлуномидом при хорошей его переносимости продолжается много месяцев и даже лет.

При лечении лефлуномидом важно учитывать *взаимодействие* его с другими препаратами, прежде всего с НПВП и другими базисными средствами. Установлена возможность совместного применения лефлуномида и НПВП. Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10-20 мг/сут) и метотрексатом (10-25 мг/нед). Таким образом, на фоне лечения ревматоидного артрита лефлуномидом можно применять НПВП и «золотой» стандарт базисной терапии метотрексат. Риск длительной комбинированной терапии лефлуномидом и препаратами золота, лефлуномидом и D-пеницилламином,

Таблица 67.28. Возможные побочные эффекты лефлуномида

Вид побочных реакций	Частота, %
Желудочно-кишечный тракт, печень	
• тошнота, рвота, снижение аппетита, боли в различных отделах живота, эрозивно-язвенный афтозный стоматит, изъязвление губ, повышение содержания в крови билирубина, щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы	1-10%
• холестатический гепатит с желтухой	0,01-0,1%
• острый гепатит с некрозами и печеночной недостаточностью	0,01%
Сердечно-сосудистая система	
• повышение артериального давления (обычно незначительное)	1-10%
Нарушение обмена веществ и питания	
• потеря массы тела (обычно незначительная)	1-10%
• незначительная гиперлипидемия, гипофосфатемия, гипоурикемия, повышение активности ферментов лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы в крови	0,1-1%
Система кроветворения	
• лейкопения (количество лейкоцитов не более 2,0×10⁹/л)	1-10%
• анемия, незначительная тромбоцитопения (количество тромбоцитов <100,0×10⁹/л)	0,1-1%
• эозинофилия, лейкопения (количество лейкоцитов <2,0×10⁹/л), панцитопения	0,01-0,1%
• агранулоцитоз	<0,01%
Нервная система	
• головная боль, головокружения, астения, парестезии	1-10%
• нарушения вкуса, беспокойство	0,1-1%
Опорно-двигательный аппарат	
• тендовагинит	1-10%
• разрыв связок	0,1-1%
Кожа и придатки кожи	
• усиленное выпадение волос, сухость кожи, экзема	1-10%
• синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, мультиформная эритема	0,1-1%
Аллергические реакции	
• кожные сыпи (в т.ч. макулезно-папулезная сыпь), зуд кожи, легкие аллергические реакции	1-10%
• крапивница	0,1-1%
• серьезные анафилактические/анафилактоидные реакции	<0,01%
Другие реакции	
• обратимое снижение концентрации спермы, общего количества сперматозоидов и их подвижности	<0,01%
• развитие тяжелых инфекционных осложнений и сепсиса	<0,01%

https://t.me/medknigi

Таблица 67.29. Рекомендации по динамическому наблюдению за больными, получающими лечение лефлуномидом

Обследование до начала лечения	Обследование в процессе лечения лефлуномидом
Анализ данных анамнеза, лабораторного и инструментального исследования с целью выявления возможных факторов риска побочных эффектов лефлуномида (наличие указаний в анамнезе на лейко- и тромбоцитопению или наличие ее на момент начала лечения; патология печени, желудочно-кишечного тракта, аллергических реакций и др.)	Физикальное исследование в стационаре ежедневно, после выписки из стационара – 1 раз в 2 недели в течение 6 месяцев, затем 1 раз в 1-2 месяца
Общий анализ крови с обязательным определением количества тромбоцитов и лейкоцитов	Каждые 2 недели в течение 24 недель, затем каждые 8 недель
Общий анализ мочи	1 раз в месяц
Измерение артериального давления	Во время пребывания в стационаре ежедневно, в последующем 1 раз в 2 недели (самоконтроль), 1 раз в месяц (врачом)
Определение содержания в крови мочевины и креатинина	1 раз в 2 месяца
Определение содержания в крови билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы	1 раз в месяц в течение первых 6 месяцев, в последующем 1 раз в 2 месяца

лефлуномидом и хлорохином, лефлуномидом и иммунодепрессантами (кроме метотрексата) пока не выяснен, но следует помнить о возможном синергичном токсичном влиянии, в частности, на гемопоэз, почки, печень. При лечении лефлуномидом необходимо избегать одновременного назначения лекарственных средств с возможным гепато- и нефротоксичным действием, так как риск нарушения функции печени, почек возрастает. Применение лефлуномида на фоне многократных инъекций рифампицина приводит к увеличению максимальной концентрации активного метаболита лефлуномида A771726 на 35-40% в связи с тем, что под влиянием рифампицина увеличивается активность цитохрома P450. Под влиянием холестирамина быстро и значительно снижается концентрация в крови A771726.

Побочные эффекты лефлуномида

В **табл. 67.28** представлены возможные побочные эффекты и частота их возникновения.

Как видно из приведенной таблицы, переносимость лефлуномида в целом хорошая, побочные реакции, особенно тяжело протекающие, наблюдаются редко.

В **табл. 67.29** представлены рекомендации по динамическому наблюдению за больными, получающими лечение лефлуномидом.

Необходимо обратить внимание на то, что у больных, перенесших туберкулез, возможна его реактивация, поэтому периодически больного необходимо консультировать у фтизиатра.

Больные, получающие лечение лефлуномидом, должны воздерживаться от употребления алкоголя (продолжающийся прием алкоголя увеличивает риск развития гепатотоксичности).

При развитии тяжелых побочных реакций (выраженные нарушения системы кроветворения, поражение печени, язвенный стоматит, тяжелые кожные поражения и др.) необходимо лефлуномид отменить и начать процедуру «отмывания» с целью как можно более быстрого снижения концентрации в крови активного метаболита A771726. Эта процедура заключается в следующем. Назначают внутрь холестирамин по 8,0 г 4 раза в день, прием этой дозы холестирамина в течение суток снижает содержание в плазме активного метаболита лефлуномида A771726 на 40% через 24 часа и на 50-65% через 48 часов. Можно вместо холестирамина принимать внутрь активированный уголь — 50 г каждые 6 часов в течение суток, что снижает концентрацию в плазме крови A771726 на 37% через 24 часа и на 48% через 48 часов. Указанные препараты (холестирамин или активированный уголь) можно принимать при необходимости в течение нескольких дней. Процедуру «отмывания» необходимо выполнить также, если принято решение заменить лефлуномид другим базисным препаратом.

https://t.me/medknigi

Противопоказания к лечению лефлуномидом

Лефлуномид не должен применяться в следующих ситуациях:

- гиперчувствительность к лефлуномиду;
- печеночная недостаточность;
- тяжелое иммунодефицитное состояние, в том числе синдром приобретенного иммунодефицита;
- тяжело протекающие, неконтролируемые инфекции;
- нарушение гемопоэза (анемия, лейкопения или тромбоцитопения), не обусловленные ревматоидным артритом;
- умеренно выраженная или тяжелая почечная недостаточность;
- тяжелая гипопротеинемия, в том числе при нефротическом синдроме;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет.

Лефлуномид может оказать тератогенное влияние на плод, поэтому при беременности его принимать нельзя. Если женщина принимает лефлуномид и желает забеременеть или уже забеременела, она должна прекратить прием лефлуномида и начать выполнять процедуру «отмывания», то есть быстрого снижения концентрации активного метаболита лефлуномида в крови, как это было описано выше (холестирамин 8,0 г 3 раза в сутки в течение 11 дней или 50,0 г активированного угля 4 раза в сутки в течение 7 дней). Далее необходимо определить в крови концентрацию метаболита A771726 2 раза с интервалом в 14 дней. Необходимо добиться концентрации A771726 в крови < 0,02 мг/л, после чего до момента зачатия должен пройти срок 1,5 мес. Самостоятельно после отмены лефлуномида без процедуры «отмывания» концентрация в крови метаболита A771726 до уровня <0,02 мг/мл, которая считается неопасной для плода, снизится лишь через 2 года.

Женщинам репродуктивного возраста, принимающим лефлуномид, для предупреждения незапланированной беременности рекомендуется использовать методы контрацепции.

Место лефлуномида в современной базисной терапии ревматоидного артрита

В литературе имеется большое количество исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, установивших эффективность лефлуномида при ревматоидном артрите. Mladenovic и соавт. (1995) в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании установили высокую эффективность лефлуномида у больных ревматоидным артритом по сравнению с плацебо, причем было установлено, что оптимальной поддерживающей дозой препарата, достаточной для получения хороших результатов, является 20 мг/сут. Использование этой дозы, по данным авторов исследования, позволяет получить максимально возможное улучшение у 99% больных и дальнейшее увеличение поддерживающей дозы не приводит к повышению эффективности. При плохой переносимости препарата авторы исследования снижали поддерживающую суточную дозу лефлуномида до 10 мг, но вероятность получения положительного результата при этом снижалась до 70%.

Н.В.Чичасова, К.А.Бродецкая, Е.В.Иголкина (2002) изучили эффективность 8-месячного непрерывного лечения лефлуномидом у 50 больных ревматоидным артритом с высокой или умеренной степенью активности. Авторы сделали следующие важные выводы:

- лефлуномид высокоэффективен при лечении ревматоидного артрита;
- эффект терапии ревматоидного артрита лефлуномидом развивается довольно быстро (в течение 1 месяца у 1/3 пациентов, в течение 4 месяцев – у 2/3 больных);
- лечение лефлуномидом приводит к развитию ремиссии у больных ревматоидным артритом (ремиссия достигнута у 1/3 больных через 12 месяцев лечения);
- эффект лечения лефлуномидом является устойчивым (достигнутое улучшение сохраняется при продолжении терапии более года);
- лефлуномид обладает достоверными преимуществами в сравнении с метотрексатом в отношении клинико-лабораторной эффективности лечения ревматоидного артрита на протяжении 12 месяцев;
- лечение лефлуномидом эффективно как в отношении выраженности суставного синдрома, так и в отношении большинства внесуставных проявлений ревматоидного артрита.

Р.М.Балабанова (2002) показала положительное влияние лефлуномида на показатели активности ревматоидного артрита и улучшение качества жизни больных на фоне лечения лефлуномидом.

В 2000 г. Cohen и соавт. опубликовали метаанализ результатов 3 мультинациональных сравнительных исследований, целью которых было оценить эффект длительной терапии лефлуномидом на симптомы ревматоидного артрита в сравнении с лечением метотрексатом, сульфасалазином и плацебо на основании 24-месячного курса лечения. Результаты отражали улучшение (в

процентах) по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). Авторы сделали следующие выводы:
- преимущества лечения лефлуномидом, выявленные к 12 месяцам, сохранялись и к 24 месяцу;
- клинические преимущества лефлуномида продемонстрированы во всех 3 двойных слепых исследованиях на протяжении двухлетнего периода лечения;
- процент больных с улучшением по ACR в течение двухлетних исследований в группах, получавших лефлуномид, был равен или превышал таковой для метотрексата и сульфасалазина.

Strand и соавт. (2001) показали высокую активность лефлуномида при ревматоидном артрите как по критериям ACR, так и по данным рентгенологического исследования суставов. Улучшение достигало максимума к 6 месяцу лечения и сохранялось вплоть до 24 месяцев проводимой терапии.

По данным Breedveld и соавт. (2000), лефлуномид быстрее проявляет свое терапевтическое действие по сравнению с метотрексатом.

На Международном симпозиуме «Practical Management of Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Leflunomide» в мае 2003 г. были обобщены результаты контролируемых исследований и метаанализов, что позволило сделать следующие выводы:
- клиническое улучшение на фоне монотерапии лефлуномидом развивается быстро (в течение первого месяца) и сохраняется на протяжении длительного времени;
- лефлуномид одинаково эффективен у больных с длительностью заболевания более 2 лет («поздний ревматоидный артрит») и менее 2 лет («ранний ревматоидный артрит»);
- лефлуномид по эффективности не уступает сульфасалазину и метотрексату, а по влиянию на качество жизни больных превосходит эти препараты;
- лечение лефлуномидом достоверно замедляет прогрессирование эрозивно-деструктивных суставных изменений по данным рентгенологического исследования.

В настоящее время изучена возможность комбинирования лефлуномида с другими базисными препаратами для лечения ревматоидного артрита. Kremer и соавт. (2002) доказали эффективность комбинации лефлуномида и метотрексата у больных ревматоидным артритом, у которых лечение лишь одним метотрексатом не вызывало улучшения, при этом сочетанное применение препаратов хорошо переносилось.

Cohen и соавт. (2002) установили эффективность добавления метотрексата к лефлуномиду при отсутствии эффекта от монотерапии лефлуномидом больных ревматоидным артритом.

Доказана также эффективность и безопасность комбинированной терапии лефлуномидом и сульфасалазином, лефлуномидом и инфликсимабом (Е.Л.Насонов, 2004).

С учетом всего вышеизложенного в настоящее время определены следующие *показания к применению лефлуномида* при ревматоидном артрите:
- недостаточная эффективность лечения ревматоидного артрита метотрексатом (в этом случае возможна или замена метотрексата лефлуномидом, или добавление лефлуномида к метотрексату — комбинированная терапия);
- плохая переносимость метотрексата, развитие побочных эффектов, исключающих его дальнейшее применение, или наличие противопоказаний к нему;
- в качестве первого базисного препарата как при «раннем», так и при «позднем» ревматоидном полиартрите, особенно у пациентов с клинико-лабораторными и инструментальными предикторами неблагоприятного прогноза (рекомендации ACR, 2008).

Показания к немедленному прекращению лечения лефлуномидом:
- появление изменений общего анализа крови (снижение количества лейкоцитов $<4{,}0\times10^9$/л, нейтрофилов $<2{,}0\times10^9$/л, тромбоцитов $<150{,}0\times10^9$/л);
- развитие резко выраженных проявлений непереносимости лефлуномида (кожные, аллергические реакции, анафилактоидные реакции);
- появление тяжелого афтозного стоматита;
- значительное повышение уровня липидов в крови;
- выраженное нарушение функции печени;
- наступление беременности.

Лечение ревматоидного артрита тетрациклиновым антибиотиком миноциклином

Kloppenburg и соавт. (1994), Tilley и соавт. (1995), O'Dell и соавт. (1997, 1999) провели рандомизированные двойные слепые, плацебоконтролируемые исследования, показавшие клиническую эффективность лечения больных ревматоидным артритом миноциклином. Alarcon и соавт. (2000) отметили благоприятный эффект длительной терапии миноциклином и уменьшение прогрессирования рентгенологических изменений

https://t.me/medknigi

пораженных суставов у больных ревматоидным артритом с фенотипом HLA DR4. Эффективность лечения миноциклином ревматоидного артрита объясняется его предположительным иммунодепрессантным механизмом действия, а также способностью ингибировать активность коллагеназы синовиальной ткани, хемотаксис нейтрофилов и образование свободнорадикальных соединений. В «Руководстве по лечению больных ревматоидным артритом» Американской коллегии ревматологов 2000 г. (Guidelines fon the Management of Rheumatoid Arthritis» American College of Rheumatology Subcommitee on Rheumatoid Arthritis) рекомендуется принимать миноциклин по 100 мг 2 раза в день внутрь, положительный эффект проявляется через 1-3 месяца лечения.

Согласно алгоритму лечения ревматоидного артрита (Rindfleisch, Muller,2005; ACR, 2008), миноциклин рекомендуется назначать при низкой активности заболевания и отсутствии эрозий суставных поверхностей при рентгенографии суставов. При лечении миноциклином следует помнить о возможных побочных эффектах: гиперпигментации кожи, диспепсических явлениях, вагинальном кандидамикозе.

Окончательно место и значение миноциклина в базисной терапии ревматоидного артрита не определены. В настоящее время миноциклин практически не применяется. Необходимо проведение дальнейших исследований с позиций доказательной медицины для решения вопроса о целесообразности лечения ревматоидного артрита миноциклином и эффективности этого метода лечения.

Лечение биологическими препаратами (биологическими модификаторами иммунного ответа)

Биологические препараты (биологические агенты) – лекарственные средства, производимые с использованием биотехнологий и осуществляющие целенаправленное блокирование ключевых моментов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам, а также к другим биологически активным молекулам (Д.Е.Каратеев, 2007).

Особенностью биологических препаратов является их высокая избирательность действия на определенные участки (звенья) иммунной системы, что позволяет купировать иммуновоспалительный процесс, лежащий в основе развития ревматоидного артрита.

В настоящее время в различных странах мира зарегистрированы или активно разрабатываются различные биологические препараты для лечения ревматоидного артрита, которые можно классифицировать следующим образом:

1. **Препараты, нейтрализующие фактор некроза опухоли:**
 - моноклональные антитела к фактору некроза опухоли-альфа (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб);
 - растворимые рецепторы p75 к фактору некроза опухоли-альфа (этанерцепт).
2. **Блокаторы активации Т-лимфоцитов** (абатацепт – рекомбинантный человеческий сливной протеин, состоящий из внешнего домена цитотоксического антигена-4 Т-лимфоцитов – CTLA-4 и Fc-фрагмента IgG; алефасепт – препарат, состоящий из человеческого белка LFA-3, экспрессированного на антиген-представляющих клетках и иммуноглобулина IgG1).
3. **Препараты, блокирующие действие других провоспалительных цитокинов:**
 - нейтрализующие интерлейкин-1 (анакинра – рекомбинантный человеческий антагонист рецепторов интерлейкина-1; рилонацепт – растворимый рецептор к интерлейкину-1);
 - блокирующие интерлейкин-6 (тоцилизумаб – рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к интерлейкину-6, связанные с IgG1);
 - нейтрализующие интерлейкин-15 (препарат AMG714 – моноклональное человеческое антитело к интерлейкину-15);
 - нейтрализующие интерферон-γ (применение моноклональных антител к интерферону-γ).
4. **Блокаторы CD20-рецепторов В-лимфоцитов** (ритуксимаб – МабТера – химерные моноклональные антитела против CD20; окрелизумаб – человеческие моноклональные антитела против CD20).
5. **Циклоферон.**

Известно, что в патогенезе ревматоидного артрита значительная роль отводится эндотелиальному фактору роста сосудов VEGF (vascular endothelial growth factor), который стимулирует ангиогенез в воспаленной синовиальной оболочке, и молекулам адгезии (эти молекулы участвуют в межклеточном взаимодействии при активации иммунных клеток и в их миграции из кровеносного русла через эндотелий в очаги иммунного воспаления).

Логично предположить, что применение биологически активных агентов, блокирующих действие фактора роста сосудов и молекул адгезии, может уменьшить выраженность воспалительного процесса при ревматоидном артрите. Однако убедительных клинических исследований в этом отношении пока не проведено, и средства,

https://t.me/medknigi

способные блокировать фактор роста сосудов и молекулы адгезии, пока еще не применяются в лечении ревматоидного артрита.

Лечение ревматоидного артрита антителами к фактору некроза опухоли-α

Фактор некроза опухоли-α является важнейшим цитокином в патогенезе ревматоидного артрита. ФНО-α вырабатывается моноцитами/макрофагами, эндотелиоцитами, тучными клетками, миелоидными клетками, клетками нейроглии, в особых случаях – активированными Т-лимфоцитами, а также клетками синовии (у большинства больных ревматоидным артритом). Следует заметить, что Т-лимфоциты (как Т-хелперы, так и Т-супрессоры) являются основными продуцентами фактора некроза опухоли-β. Фактор некроза опухоли-α является провоспалительным цитокином, он вызывает, стимулирует и поддерживает воспалительный процесс. Гены, кодирующие синтез фактора некроза опухоли-α, расположены в хромосоме 6 между локусами генов класса I и класса II главного комплекса гистосовместимости.

По структуре ФНО-α является гомотримером, его растворимая форма образуется из мембран-ассоциированной формы после расщепления последней ФНО-α-конвертирующим ферментом. Биологические эффекты ФНО-α многообразны и реализуются после связывания со специфическими мембранными рецепторами с молекулярной массой 55 кДа (тип I) или CD120α) и 75 кДа (тип II или CD120β). Указанные рецепторы экспрессируются на многих клетках (полиморфноядерные лейкоциты, эндотелиоциты, фибробласты, синовиоциты, тучные клетки, хондроциты, остеокласты), которые, по сути, и являются объектами действия. Связывание ФНО-α с ФНО-α-рецепторами приводит к активации факторов транскрипции, в частности, нуклеарного (ядерного) фактора (NF-kB), которые регулируют активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и многих других медиаторов воспаления.

Основные биологические эффекты фактора некроза опухоли-α, имеющие отношение к патогенезу ревматоидного артрита, представлены в **табл. 67.30** (с. 1106). Из таблицы следует, что фактор некроза опухоли-α проявляет многочисленные «провоспалительные» эффекты, а также стимулирует иммуновоспалительные реакции, что имеет огромное значение в патогенезе и развитии клинических проявлений ревматоидного артрита.

У больных ревматоидным артритом обнаруживаются высокие уровни фактора некроза опухоли-α в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и в сыворотке крови, в то время как в норме фактор некроза опухоли практически отсутствует в крови. Установлена также важная роль фактора некроза опухоли-α в патогенезе анкилозирующего спондилоартрита и псориатического артрита, ювенильного артрита, полимиозита и дерматомиозита, гранулематоза Вегенера, болезни Крона, болезни Бехчета и др.

Учитывая огромное патогенетическое значение фактора некроза опухоли-α при ревматоидном артрите, в последние годы было предложено лечение этого заболевания препаратами, являющимися антителами к факторам некроза опухоли-α (инфликсимаб, адалимумаб), блокирующими его действие.

Показания к назначению ингибиторов фактора некроза опухоли-α при ревматоидном артрите

В клинических рекомендациях «Ревматология» (2010) Ассоциации ревматологов России приводятся следующие ***показания*** к лечению РА ингибиторами фактора некроза опухоли-α:

- достоверный ревматоидный артрит с умеренной или высокой активностью (DAS28 ⩾ 3.2) независимо от длительности заболевания и наличия факторов неблагоприятного прогноза;
- сохранение умеренной или высокой активности или плохая переносимость терапии, по крайней мере, двумя стандартными базисными противовоспалительными препаратами, одним из которых должен быть метотрексат, в течение 6 месяцев и даже менее в случае необходимости отмены базисного противовоспалительного средства из-за развития побочных эфектов (но обычно не менее 2 месяцев);
- наличие умеренной или высокой активности ревматоидного артрита должно быть подтверждено дважды в течение одного месяца.

В рекомендациях Американской коллегии ревматологов по применению при ревматоидном артрите базисных противовоспалительных препаратов и биологических агентов (2008) показания к назначению ингибиторов фактора некроза опухоли-α сформулированы следующим образом.

А. Ингибиторы фактора некроза опухоли-α при раннем (< 6 месяцев) ревматоидном артрите.

Лечение ингибиторами фактора некроза опухоли-α в сочетании с метотрексатом можно назначать пациентам с ранним ревматоидным артритом, не получавшим базисных противовоспалительных препаратов, при наличии высокой активности заболевания и неблагоприятных прогностических факторов. Если активность раннего

ревматоидного артрита низкая или средняя, лечение биологическими препаратами не показано.

Б. Ингибиторы фактора некроза опухоли-α при длительности ревматоидного артрита 6-24 месяцев и более.

- Если длительность ревматоидного артрита превышает 6 месяцев, то ингибиторы фактора некроза опухоли-α показаны при отсутствии адекватного ответа на монотерапию метотрексатом у больных с умеренной активностью заболевания и неблагоприятными прогностическими факторами или у пациентов с высокой активностью независимо от прогноза.
- Лечение ингибиторами фактора некроза опухоли-α показано также при недостаточной эффективности комбинированной терапии метотрексатом и другим базисным противовоспалительным препаратом или последовательной терапии стандартными базисными противовоспалительными препаратами, если сохраняется

Таблица 67.30 Основные биологические эффекты фактора некроза опухоли-α, участвующие в патогенезе ревматоидного артрита

Клетки-мишени, на которые воздействует ФНО-α	Биологические эффекты ФНО-α
Эндотелиоциты	- усиление экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1; E-селектин) - стимуляция ангиогенеза - стимуляция синтеза тканевого фактора и подавление синтеза тромбомодулина - нарушение антикоагулянтной активности эндотелия
Нейтрофилы, тромбоциты	- индукция активации
Фибробласты, синовиальные клетки	- индукция интенсивной пролиферации и агрессивного роста паннуса
Моноциты, макрофаги	- усиление синтеза ИЛ-1, который является провоспалительным цитокином и, кроме того, запускает иммунный ответ, способствует превращению В-лимфоцитов в плазматические клетки
Моноциты Макрофаги Лимфоциты Эндотелиоциты Кроветворные клетки	- усиление синтеза ИЛ-6, который стимулирует воспаление и иммунные реакции, активирует В-лимфоциты и продукцию иммуноглобулинов
Клетки стромы костного мозга	- стимуляция продукции гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, который стимулирует активность зрелых гранулоцитов, макрофагов и, таким образом, проявляет воспалительный эффект
Макрофаги Стромальные клетки костного мозга	- стимуляция продукции ИЛ-8 и других хемокинов – хемоаттрактантов для моноцитов, нейтрофилов, что играет важную роль в развитии воспаления
Клетки воспаленной синовиальной оболочки, синовиальные фибробласты	- индукция синтеза ЦОГ-2 и металлопротеиназ, обладающих деструктивным влиянием на суставные кости и внутрисуставной хрящ
Тучные клетки	- дегрануляция тучных клеток с выходом из них провоспалительных медиаторов-лейкотриенов
Остеокласты	- активация остеокластов, что способствует развитию деструктивных изменений суставных костей
Общие эффекты	- усиление боли - индукция кахексии - индукция лихорадки - мобилизация кальция из костей - стимуляция синтеза белков острой фазы воспаления - стимуляция апоптоза

https://t.me/medknigi

по крайней мере умеренная активность ревматоидного артрита независимо от прогноза.

В табл. 67.31 представлена сравнительная характеристика лекарственных препаратов–ингибиторов фактора некроза опухоли-α.

Лечение ревматоидного артрита инфликсимабом

Инфликсимаб представляет собой химерные антитела к фактору некроза опухоли-α, состоящие из вариабельной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышиных моноклональных антител к ФНО-α, соединенных с фрагментом молекулы IgG1k человека.

Механизм действия инфликсимаба

Инфликсимаб обладает очень высокой аффинностью к фактору некроза опухоли-α и, поступив в кровь, эффективно подавляет активность секретируемого и мембранассоциированного фактора некроза опухоли-α. Кроме того, инфликсимаб индуцирует лизис клеток, продуцирующих фактор некроза опухоли-α, причем это осуществляется либо по комплементзависимому пути, либо за счет антителозависимой клеточной цитотоксичности. Установлено также, что под влиянием инфликсимаба ингибируется синтез фактора некроза опухоли синовиальными клетками пораженных суставов.

В результате подавления секреции и активности фактора некроза опухоли-α под влиянием инфликсимаба устраняются или значительно ингибируются следующие патогенетические факторы ревматоидного артрита:

- подавление синтеза воспалительными клетками (моноцитами, макрофагами, лейкоцитами) провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1, 6, 8 и других хемокинов), а также гранулоци-

Таблица 67.31. Сравнительная характеристика ингибиторов фактора некроза опухоли-α (Е.Л.Насонов, 2007, с дополнениями)

Свойства и особенности применения	**Препараты – ингибиторы фактора некроза опухоли-α**		
	Инфликсимаб	**Адалимумаб**	**Этанерцепт**
Структура	Химерные моноклональные антитела к ФНО-α	Человеческие моноклональные антитела к ФНО-α	Растворимый рецептор p75 и ФНО-α + Fc-фрагмент IgG1
Мишень терапевтического действия	ФНО-α	ФНО-α	ФНО-α + лимфотоксин-α (ФНО-β)
Аффинность	1,8×109	2,3×1010	1010
Период полувыведения (T1/2), дни	8-19	10-20 (в ср.14)	3-5,5
Способ введения	В/в капельно в течение 2 часов	подкожно	подкожно
Форма выпуска	Лиофилизированный порошок	В виде раствора	Лиофилизированный порошок
Доза	3-10 мг/кг массы тела, второе введение через 2 недели, третье через 6 недель после первого введения, затем при необходимости через каждые 8 недель	40-80 мг 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели	40 мг 1 раз в 2 недели
Применение	В комбинации с метотрексатом	Монотерапия или в комбинации с метотрексатом (наиболее часто)	Монотерапия или в комбинации с метотрексатом
Время наступления положительного терапевтического эффекта	От нескольких дней до 4 месяцев	От нескольких дней до 4 месяцев	От нескольких дней до 12 недель

https://t.me/medknigi

тарного макрофагального колониестимулирующего фактора, что способствует подавлению воспаления;

- снижение активности синовиальных фибробластов, уменьшение вследствие этого синтеза металлопротеиназ, провоспалительных простагландинов, оксида азота, супероксидного аниона, тканевого ингибитора металлопротеиназ, что подавляет деструкцию суставных костей и хряща;
- угнетение активности эндотелиоцитов и продукции ими молекул адгезии (Е-селектина, VCAM-1, ICAM-1), что значительно снижает миграцию лейкоцитов в зону воспаления и неоангиогенез в синовиальной оболочке;
- модулирование апоптоза синовиальных клеток, сдерживание развития синовиальной гиперплазии и паннуса;
- подавление иммунных и аутоиммунных процессов.

Под влиянием указанных механизмов действия инфликсимаба ингибируется воспалительный и деструктивный процесс в пораженных суставах при ревматоидном артрите.

Формы выпуска инфликсимаба и основные сведения о его фармакокинетике

Инфликсимаб (ремикейд) выпускается во флаконах, содержащих 100 мг препарата в виде высушенного лиофилизированного порошка для приготовления раствора, вводимого внутривенно капельно.

Максимальная сывороточная концентрация инфликсимаба находится в прямой пропорциональной зависимости от введенной внутривенно дозы препарата. Период полувыведения инфликсимаба колеблется от 8 до 12 дней. Некоторое количество препарата может определяться в сыворотке крови через 8 недель после введения поддерживающей дозы 3 мг/кг. Выводится из организма в течение 6 месяцев.

Методика лечения инфликсимабом

В настоящее время инфликсимаб применяется для лечения ревматоидного артрита, болезни Крона, анкилозирующего спондилоартрита, псориатического артрита, ювенильного идиопатического артрита, системных васкулитов.

В этом разделе приводится лишь методика применения инфликсимаба при ревматоидном артрите.

Инфликсимаб вводится внутривенно капельно в дозе 3 мг/кг со скоростью не более 2 мл/мин, продолжительность инфузии около 2 часов. Через 2 и 6 недель после первого введения производятся внутривенные капельные вливания препарата в дозе 3 мг/кг массы тела каждая. Вливания повторяются каждые 8 недель в той же дозе. Лечение проводится одновременно с приемом метотрексата. Длительность лечения обычно не менее 1 года, после отмены инфликсимаба лечение метотрексатом продолжается. При отсутствии эффекта после 12 недель лечения следует обсудить вопрос о целесообразности дальнейшего применения инфликсимаба.

Е.Л.Насонов (2005) указывает, что приблизительно у 20% больных указанная дозировка препарата оказывается неэффективной, что проявляется в увеличении активности воспалительного процесса к концу 8 недели после инъекции, и рекомендует увеличить дозу инфликсимаба или сократить интервалы между введениями препарата. Возможно увеличение дозы инфликсимаба до 5 мг/кг и даже до 10 мг/кг массы тела. В инструкции к препарату указывается, что не было никаких токсических реакций даже при введении разовой дозы 20 мг/кг.

Для приготовления раствора для внутривенного капельного вливания содержимое флакона (порошок препарата) растворяют в 10 мл воды для инъекций и затем доводят общий объем до 250 мл 0,9% раствором натрия хлорида. Внутривенно капельно инфликсимаб вводится с помощью инфузионной системы со встроенным стерильным апирогенным фильтром с низкой белковосвязывающей способностью.

Необходимо помнить, что в течение 2 часов после введения первой или второй дозы инфликсимаба могут развиваться инфузионные реакции (повышение температуры тела, озноб, появление кожного зуда, покраснение и чувство жара в области лица, сердцебиение). Для предупреждения этих реакций рекомендуется перед инфузией инфликсимаба ввести антигистаминные препараты и принять внутрь парацетамол. При тяжелом течении инфузионных реакций следут применять глюкокортикоидные препараты.

В случае рецидива обострения ревматоидного артрита можно снова применить лечение инфликсимабом в течение 16 недель после введения последней дозы. Проведение повторного лечения инфликсимабом с интервалом более 16 недель после первого введения не рекомендуется в связи с частым развитием аллергических реакций замедленного типа.

Побочные реакции при лечении инфликсимабом

В инструкции к препарату указывается, что в клинических исследованиях побочные реакции **(табл. 67.32)** отмечались у 60% больных, степень

https://t.me/medknigi

Таблица 67.32. Возможные побочные эффекты при лечении инфликсимабом

Вид побочных реакций	Частота, %
Развитие инфекций и воспалительных процессов	
• вирусные инфекции (грипп, герпес)	>1%, но <10%
• абсцессы, целлюлит, кандидамикоз различной локализации, плохое заживление ран, ячмень (мейбомит), бактериальные инфекции	>0,1%, но <1%
• туберкулез, сепсис, диссеминированная грибковая инфекция (аспергиллез с поражением легких, криптококкоз, кокцидиомикоз, гистоплазмоз), пневмоцистная пневмония	<0,1%
Дыхательная система	
• бронхит, пневмония, одышка	>1%, но <10%
• бронхоспазм, плеврит, аллергические реакции со стороны дыхательных путей, отек легких	>0,1%, но <1%
• плевральный выпот	<0,1%
Скелетно-мышечная система	
• миалгии, артралгии (дифференцировать с обострением артрита)	>0,1%, но <1%
Кожа и придатки кожи	
• кожные сыпи, зуд, крапивница, повышенная потливость или сухость кожи	>1%, но <10%
• грибковые поражения кожи, ногтей, себорея, фурункулез, розовые угри, гиперкератоз, бородавки, нарушения пигментации кожи, алопеция	>0,1%, но <1%
Иммунная система	
• появление в крови аутоантител к ДНК и кардиолипину	>1%, но <10%
• волчаночноподобный синдром с поражением печени, пузырчатка, кожный васкулит, полимиозит	<0,1
Система кроветворения	
• анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения	0,1-1%
• костномозговая аплазия, развитие лимфопролиферативных опухолей, неходжкинской лимфомы, лимфогранулематоза	<0,1%
Система органов пищеварения	
• тошнота, рвота, боли в животе, диспепсические расстройства	>1%, но <10%
• запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, хейлит, дивертикулит	>0,1%, но <1%
• нарушение фукнции печени	>1, но <10%
• холецистит	0,1-1%
• повышение уровня аминотрансфераз в крови	>1%, но <10%
Мочеполовая система	
• инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит, вагинит	>0,1%, но <1%
Сердечно-сосудистая система	
• выраженные приливы крови, покраснение лица	>1%, но <10%
• нарушения артериального давления (гипер- или гипотензия), брадикардия, вазоспазмы, периферическая ишемия, аритмия, цианоз, капилляропатии с экхимозами, нарастающая сердечная недостаточность	>0,1%, но <1%
• тахикардия	<01%
Нервная система и психическая сфера	
• головная боль, головокружение	>1%, но <10%
• обострение демиелинизирующего заболевания, токсическая нейропатия	>0,1%, но <1%
• менингит	<0,1
• депрессия, спутанное сознание, беспокойство, амнезия, нарушение сна	>0,1%, но <1%
Зрение	
• конъюнктивит, кератоконъюнктивит	>0,1%, но <1%
Посттрансфузионные реакции, озноб, дрожь	>0,1%, но <1%
Общая слабость	>1%, но <10%
Местная реакция на введение препарата	>0,1%, но <1%

https://t.me/medknigi

их выраженности различна, но чаще они протекают в легкой или среднетяжелой форме.

Данные о возможных побочных эффектах инфликсимаба получены в результате клинических исследований препарата. Анализируя данные, приведенные в табл. 67.32, можно сделать заключение о том, что побочные эффекты инфликсимаба нечастые, переносимость его в целом удовлетворительная и лечение можно считать безопасным. Важно отметить, что инфликсимаб практически не вызывает тяжелого поражения печени, почек, легких, редко наблюдаются изменения со стороны системы кроветворения. Тем не менее, указанные в таблице возможные побочные эффекты необходимо учитывать при лечении инфликсимабом больных ревматоидным артритом.

Профилактика побочных эффектов инфликсимаба

Перед началом лечения больного необходимо тщательно проанализировать данные физикального, инструментального и лабораторного исследования с тем, чтобы исключить выраженную патологию печени, легких, сердечно-сосудистой системы, системы кроветворения, лимфопролиферативные заболевания, инфекционно-воспалительные процессы. Очень важно удостовериться в отсутствии у пациента туберкулеза легких (оценить анамнез, провести реакцию Манту и рентгенологическое исследование легких). Необходимо учесть, что при лечении инфликсимабом возможна тяжелая диссеминация туберкулезного процесса. У пациентов, уже получающих лечение инфликсимабом, возможна ложноположительная реакция Манту, поэтому необходимо ставить ее повторно. Продолжать лечение возможно при отрицательной реакции Манту. Больных с подозрением на туберкулез следует консультировать у фтизиатра.

При указании в анамнезе на перенесенный вирусный гепатит В, С или какие-либо другие заболевания печени с нарушением ее функции необходимо доказать отсутствие хронического активного гепатита. При активном гепатите лечение инфликсимабом нецелесообразно. При носительстве вируса гепатита больных необходимо тщательно обследовать, некоторые специалисты допускают лечение инфликсимабом при носительстве вируса гепатита В под тщательным клиническим и лабораторным наблюдением.

Плановые оперативные вмешательства с риском возможных инфекционных осложнений следует производить лишь через 8 недель после последней инфузии инфликсимаба, возобновлять лечение можно не ранее 4 недель после операции при заживлении операционной раны и отсутствии инфекции. При необходимости экстренного оперативного вмешательства инфликсимаб отменяется, возобновить его инфузии возможно после заживления операционной раны и при отсутствии инфекции.

Важно перед назначением инфликсимаба решить вопрос о возможности проведения вакцинаций. Принято считать, что живые вакцины (БЦЖ, противокоревая, против краснухи, паротита, полиомиелита, ветряной оспы, желтой лихорадки) противопоказаны. Инактивированные вакцины (против гриппа, вирусов гепатита А и В, дифтерии, коклюша, столбняка) могут применяться, если это необходимо, во время лечения инфликсимабом. Иммунизация пневмококковой вакциной в группах риска (больные сахарным диабетом, после спленэктомии, лица, находящиеся в доме престарелых) должна быть проведена до начала лечения инфликсимабом.

До начала лечения необходимо тщательно обследовать больных на наличие злокачественного новообразования любой локализации. При наличии злокачественных новообразований, а также факторов риска их развития и при отягощенном онкологическом анамнезе необходимо соблюдать особую осторожность в назначении инфликсимаба и согласовать возможность его применения с онкологом. Больным со злокачественными новообразованиями, вероятно, не стоит проводить лечение инфликсимабом.

При развитии волчаночноподобного синдрома, увеличении титров антител к ДНК, кардиолипину в крови больных лечение инфликсимабом необходимо отменить.

Перед началом лечения целесообразно сделать эхокардиографию, определить параметры сократительной функции миокарда и при выявлении клинических и эхокардиографических признаков сердечной недостаточности лечение инфликсимабом не проводить.

Как указывалось ранее, лечение инфликсимабом может в редких случаях провоцировать развитие или ухудшать течение демиелинизирующих заболеваний (рассеянный склероз и др.), различных нейропатий. Иногда эти заболевания протекают малозаметно, особенно в начальных стадиях. Целесообразно перед началом лечения проконсультировать больного у невропатолога. При выявлении указанных заболеваний лечение инфликсимабом не проводить или прекратить, если оно проводилось ранее.

В ходе лечения инфликсимабом следует регулярно (1 раз в 2 недели) производить общий

анализ крови и перед каждой инфузией препарата – биохимический анализ крови с определением содержания билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, общего белка и белковых фракций.

При появлении нарушений и значительном изменении функциональных показателей печени лечение инфликсимабом прекращается.

Противопоказания к лечению ревматоидного артрита инфликсимабом

- Гиперчувствительность к препарату;
- тяжелые инфекционные заболевания (сепсис, септический артрит, пиелонефрит, остеомиелит, туберкулезная и грибковая инфекция, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С, абсцессы различной локализации и др.);
- злокачественные новообразования;
- сердечная недостаточность средней и тяжелой степени (при легкой сердечной недостаточности вопрос о возможности лечения инфликсимабом решается индивидуально);
- отсутствие лечения одним или более базисными препаратами (при этом обязателен метотрексат) в полной терапевтической дозе перед началом лечения инфликсимабом;
- возраст до 18 лет (согласно инструкции к препарату);
- беременность (инфликсимаб способен вызвать нарушение функционирования иммунной системы плода);
- лактация;
- демиелинизирующие заболевания в анамнезе (Е.Л.Насонов, 2005).

Место инфликсимаба в современной базисной терапии ревматоидного артрита

Имеется ряд исследований, показавших эффективность инфликсимаба при ревматоидном артрите. Большой интерес представляет исследование Elliott и соавт. (1993), в котором авторы констатировали выраженное улучшение у больных ревматоидным артритом (снижение клинических и лабораторных показателей воспалительного процесса в пораженных суставах после одной внутривенной инфузии инфликсимаба в дозе 20 мг/кг), причем продолжительность клинического эффекта единственной инфузии препарата колебалась от 8 до 25 недель. В 1994 г. Elliott и соавт. подтвердили эффективность инфликсимаба при ревматоидном артрите и показали, что выраженность и длительность положительного клинического эффекта четко зависят от дозы препарата. У больных, получивших однократную инфузию инфликсимаба в дозе 1 мг/кг, клинический эффект по критериям Американской коллегии ревматологов наступил у 44% больных и продолжался 3 недели, а у пациентов, получивших 1 инфузию инфликсимаба в дозе 10 мг/кг, положительный эффект констатирован у 79% больных, и продолжительность его составила 8 недель. При использовании дозы препарата 6 мг/кг положительный эффект сохранялся в течение 6 недель.

Доказательства высокой клинической эффективности инфликсимаба у больных ревматоидным артритом, резистентных к лечению метотрексатом, были резюмированы в систематизированных обзорах Braun и Sieper (2003) и Brumenauer и соавт. (2004).

Большое значение имеют исследования, посвященные длительной комбинированной терапии ревматоидного артрита инфликсимабом и метотрексатом. Как правило, в эти исследования включались пациенты, у которых сохранялись клинические и лабораторные проявления активного воспалительного процесса, несмотря на лечение метотрексатом. Во всех исследованиях установлено значительное улучшение состояния больных, уменьшение признаков активности воспалительного процесса при комбинированной терапии метотрексатом и инфликсимабом (Kavanaugh и соавт., 1996; Maini и соавт., 1998, 1999), что свидетельствует о синергизме противовоспалительной активности этих двух препаратов. Особенно интересны результаты многоцентрового, плацебоконтролируемого исследования ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concominant Therapy), в котором изучалась эффективность инфликсимаба у 428 больных ревматоидным артритом с рефрактерностью к высоким дозам (>12,5 мг/нед) метотрексата (Lipsky и соавт., 2000; Maini и соавт., 1999). Получены следующие данные:

- добавление инфликсимаба к лечению метотрексатом привело к достоверному положительному клиническому эффекту (в частности, 20% улучшение по критериям Американской ассоциации ревматологов имело место у 52% больных, получавших инфликсимаб в добавление к метотрексату, и только у 20% больных, получавших плацебо; 70% улучшение – у 12% и 0% соответственно);
- положительное влияние инфликсимаба на качество жизни больных;
- лечение инфликсимабом замедляет и даже приостанавливает прогрессирование костносуставной деструкции у большинства больных ревматоидным артритом.

https://t.me/medknigi

Таким образом, исследование ATTRACT убедительно показало, что комбинированная терапия инфликсимабом и метотрексатом имеет очевидные преимущества перед монотерапией метотрексатом – как в отношении купирования клинико-лабораторных проявлений активного воспалительного процесса, так и в отношении подавления прогрессирования деструктивных изменений в суставах.

Эти данные были подтверждены в исследовании ASPIRE (StClair и соавт., 2004). Кроме того, данное исследование позволило сделать важное заключение о том, что комбинированная терапия инфликсимабом и метотрексатом является высокоэффективным методом лечения раннего ревматоидного артрита. Это послужило основанием для регистрации нового показания к назначению инфликсимаба (ремикейда) – применение его не только в развернутой, но и в ранней стадии заболевания в качестве терапии 1-й линии (Е.Л.Насонов, 2005).

Высокая эффективность инфликсимаба у больных ревматоидным артритом, резистентных к большим дозам метотрексата, подтверждена в данных метаанализа (Brumenduer и соавт., 2004; Suarez-Almazor и соавт., 2004).

Н.В.Чичасова и соавт. (2005) в течение года проводили лечение инфликсимабом больных с тяжелым течением ревматоидного артрита (высокая степень активности, наличие внесуставных проявлений) и отметили следующие важные для практического врача особенности:

- быстрое наступление терапевтического эффекта инфликсимаба (уже через 2-3 дня уменьшаются утренняя скованность, боли в суставах, припухлость в области суставов), далее эффект нарастает и достигает максимума у большинства больных к 3-4 инфузии препарата, сохраняясь в течение всего периода введения инфликсимаба;
- быстрая регрессия внесуставных проявлений под влиянием инфликсимаба (уменьшение ревматоидных узелков уже после 1-2 инфузий и полное их исчезновение после 3-4 инфузий; нормализация температуры тела после 1 инъекции, уменьшение лимфаденопатии, нейропатии, дигитальных артериитов после 1-2 и их исчезновение после 3-5 инфузий препарата; купирование анемии после 2-3 инфузий);
- снижение уровня СРП и СОЭ до нормальных показателей через 2 недели лечения;
- отсутствие прогрессирования деструкции суставов кистей и стоп;
- сохранение достигнутого положительного эффекта у многих больных в течение месяцев и даже лет после отмены препарата.

Имеются исследования о целесообразности и эффективности комбинированной терапии с включением инфликсимаба при ревматоидном артрите, резистентном к лефлуномиду, циклоспорину (Kadlen и соавт., 2004; Temekadonis и соавт., 2002).

При этом важно учесть следующие замечания:

- инфликсимаб, как правило, назначается на фоне применения метотрексата, что объясняется двумя обстоятельствами – синергизмом действия обоих препаратов и способностью метотрексата блокировать образование антител к инфликсимабу (эти антитела уменьшают эффективность инфликсимаба);
- длительность лечения инфликсимабом различна у разных больных (в зависимости от эффективности, возможности увеличения доз), но обычно не меньше 1 года;
- положительный эффект лечения инфликсимабом проявляется быстро (уже к концу 2-3 недели);
- инфликсимаб не следует назначать, если не проводилось лечения одним или более базисным препаратом (в первую очередь метотрексатом) в полной терапевтической дозе.

В клинических рекомендациях «Ревматология» Ассоциации ревматологов России под ред.Е.Л.Насонова (2010) предлагается делать заключение об эффективности лечения инфликсимабом при наличии хорошего или умеренного эффекта по критериям EULAR:

- DAS28 < 3.2;
- DAS28 <5.1 при снижении DAS28 на величину 2.1 и более.

При отсутствии положительной динамики указанных показателей через 12 недель лечения делается заключение о неэффективности терапии инфликсимабом.

При достижении эффекта необходимо снизить дозу или отменить нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды. При достижении ремиссии следует отменить ингибиторы ФНО-α и снизить дозировку сопутствующих препаратов (БПВП, ГК).

Лечение ревматоидного артрита адалимумабом

Адалимумаб (хумира) – препарат, представляющий собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела IgG1 к фактору некроза опухоли-α, разрешен к применению в США и странах Западной Европы с 2003 г. Как указывает Е.Л.Насонов (2007), в настоящее время лечение адалимумабом получают свыше 110 000

https://t.me/medknigi

пациентов с ревматоидным артритом. Механизм действия адалимумаба аналогичен механизму действия инфликсимаба (с. 1107) и заключается в ингибировании фактора некроза опухоли-α, что приводит к торможению иммуновоспалительного прцоесса, лежащего в основе ревматоидного артрита. Взаимодействуя с фактором некроза опухоли-α, адалимумаб блокирует связывание этого цитокина с его рецепторами p55 и p75 и вызывает лизис клеток, содержащих фактор некроза опухоли-α на своей мембране за счет как прямого эффекта антител, так и комплементзависимой цитотоксичности (Я.Я.Сигидин, Г.В.Лукина, 2007). Однако, в отличие от инфликсимаба, адалимумаб обладает значительно большей аффинностью к фактору некроза опухоли-α ($2{,}3\times10^{10}$), чем инфликсимаб ($1{,}8\times10^{9}$), имеет период полувыведения около 14 дней. Адалимумаб выпускается в виде раствора, удобен в применении, он вводится подкожно в дозе 40-80 мг 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели (Я.А.Сигидин, 2007).

В настоящее время известны результаты нескольких рандомизированных, плацебоконтролируемых исследований, которые убедительно показали, что комбинированная терапия адалимумабом и метотрексатом по эффективности значительно превосходит монотерапию метотрексатом у больных с длительно текущим активным ревматоидным артритом (Furst и соавт., 2003; Keystone и соавт., 2004; Weinblatt и соавт. – исследование ARMADA, 2006), причем эффективность этой комбинированной терапии сохраняется в течение 4-5 лет. У подавляющего большинства больных при комбинированном лечении адалимумабом и метотрексатом удается добиться не только клинического улучшения, но и ремиссии, а также снизить у многих больных суточную дозу глюкокортикостероидов.

В открытом исследовании CanAct (Haraoui и соавт., 2006) доказано, что адалимумаб в сочетании с метатрексатом достоверно тормозит прогрессирование деструкции суставов при ревматоидном артрите в значительно большей степени, чем монотерапия метотрексатом, причем этот эффект проявляется уже через 6 месяцев и нарастает к концу второго года. Доказан также положительный клинический эффект монотерапии адалимумабом (Van de Putte и соавт., 2004; Breedveld и соавт., 2006). 4-летнее применение адалимумаба в США (2002-2005 гг.) у 10500 больных ревматоидным артритом показало хорошую переносимость препарата (Schiff и соавт., 2006).

Возможные побочные эффекты адалимумаба в целом сходны с таковыми при лечении инфликсимабом.

Следует отметить, что в литературе имеются сообщения о потенциальной возможности добиться клинического эффекта с помощью адалимумаба у пациентов с ревматоидным артритом, у которых лечение инфликсимабом оказалось неэффективным (Hardoui, 2004; Bennet и соавт., 2005; Nikas и соавт., 2006).

На основании результатов рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, изложенных выше, можно сформулировать следующие основные *показания к назначению адалимумаба* при ревматоидном артрите:

- тяжело протекающий ревматоидный артрит, резистентный к лечению другими базисными средствами (в частности, метотрексатом), обычно в этом случае проводится комбинированная терапия адалимумабом и метотрексатом или другими базисными препаратами;
- ранний, быстро прогрессирующий, тяжелый ревматоидный артрит (может применяться как препарат первого ряда в виде монотерапии или в сочетании с другими базисными препаратами);
- отсутствие эффекта от лечения ревматоидного артрита инфликсимабом (потенциальное показание, обсуждаемое в последнее время).

В официальной инструкции к препарату хумира (адалимумаб) приводятся следующие показания к его назначению:

- среднетяжелый и тяжелый ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными средствами);
- активный псориатический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами);
- активный анкилозирующий спондилит.

По этим показаниям препарат рекомендуется применять подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели. Длительность лечения адалимумабом строго не определена. В двойном слепом исследовании ARMADA лечение продолжалось 24 недели, после завершения двойного слепого периода наблюдения 147 пациентов с ревматоидным артритом были переведены на открытое лечение адалимумабом совместно с метотрексатом, которое получали 4 года.

В ходе лечения адалимумабом возможны побочные эффекты, в основном те же, что при лечении инфликсимабом, но возникают они значительно реже. Противопоказания к лечению адалимумабом в основном те же, что к инфликсимабу.

В последние годы создан препарат голимумаб, который также является человеческим моноклоо-

https://t.me/medknigi

нальным антителом к фактору некроза опухоли-α. Голимумаб вводится подкожно или внутривенно по 50 или 100 мг 1 раз в 4 недели, в настоящее время он проходит клинические исследования. Имеются сообщения о том, что он нейтрализует фактор некроза опухоли-α более эффективно, чем инфликсимаб.

Лечение ревматоидного артрита этанерцептом

Известно, что существует 2 основных типа рецепторов к фактору некроза опухоли-α: p75 и p55, причем как в мембранно-связанной, так и в растворимой форме. Растворимые формы рецепторов являются ингибиторами биологических эффектов фактора некроза опухоли-α.

Этанерцепт (Enbrel) представляет собой димерный рекомбинантный растворимый рецептор к фактору некроза опухоли-α, соединенный с Fc-фрагментом иммуноглобулина IgG1. Наличие в препарате этанерцепт Fc-фрагмента человеческого IgG1 приблизительно в 6-8 раз увеличивает период полувыведения. Механизм действия препарата заключается в блокировании эффектов фактора невроза опухоли-α и, следовательно, в подавлении иммуновоспалительных процессов при ревматоидном артрите. Этанерцепт также нейтрализует биологические эффекты фактора некроза опухоли-β (лимфотоксина-α). Период полувыведения этанерцепта составляет около 3-5,5 дней. Выпускается в виде лиофилизированного порошка, который растворяется прилагаемым растворителем. Этанерцепт вводится подкожно по 25 мг 2 раза в неделю или по 50 мг 1 раз в неделю и рекомендуется при резистентности к лечению метотрексатом и другими базисными средствами. Лечение этанерцептом можно проводить в виде монотерапии или в комбинации с другими базисными препаратами, за исключением сочетания с препаратами, направленными против фактора некроза опухоли-α. Этанерцепт может вводиться внутрисуставно (Bliddal и соавт., 2002).

При лечении этанерцептом значительно уменьшаются клинические проявления заболевания, улучшается функция суставов и задерживается прогрессирование деструктивных изменений суставных костей — по данным рентгенологического исследования суставов, а также по данным ультрасонографии и магнитно-резонансной томографии суставов. Время развития положительного терапевтического эффекта при лечении этанерцептом составляет от нескольких дней до нескольких недель. Перед началом лечения необходимо исключить наличие инфекции.

Имеется ряд исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, подтверждающих высокую эффективность этанерцепта при ревматоидном артрите. Так, Moreland и соавт. (1997), Weinblatt и соавт. (1999), Cohen и соавт. (2004) показали выраженный лечебный эффект препарата у больных ревматоидным артритом, резистентных к предшествующему лечению метотрексатом.

Simianer и соавт. (2000) установлена высокая эффективность комбинированного применения этанерцепта с другими базисными препаратами — солями золота, сульфасалазином, плаквенилом (O'Dell, Petersen, Leff и соавт., 2006). Однако чаще всего этанерцепт комбинируется с метотрексатом. Эта комбинация превосходит по своей эффективности монотерапию этанерцептом (Hyrich и соавт., 2006). Большой интерес представляет работа Weinblatt и соавт. (2003), результаты которой позволили сделать вывод о том, что при комбинированном применении с метотрексатом и глюкокортикостероидами этанерцепт позволяет в последующем уменьшить дозы этих лекарственных средств, что обусловлено длительным сохранением терапевтического эффекта этанерцепта. Лечение этанерцептом может проводиться длительно. Feltelius и соавт. (2005) лечили больных ревматоидным артритом этанерцептом в течение 2 лет и получили положительный эффект у 87,5% больных, а Moreland и соавт. (2003) — более 5 лет с высокой терапевтической эффективностью, при этом удалось снизить дозу глюкокортикостероидов или даже отменить их у некоторых больных.

Возможные побочные эффекты и меры их предупреждения сходны с таковыми при лечении инфликсимабом.

Лечение цертолизумабом пэгол

Цертолизумаб пэгол — новый ингибитор ФНО-α, представляет собой Fab'-фрагмент молекулы IgG-антитела к ФНО-α, соединенный с полиэтиленгликолем (ПЭГ) с молекулярной массой 40 кДа (2 цепи по 20 кДа). Fab'-фрагмент продуцируется E. coli. Молекула ПЭГ обеспечивает увеличение продолжительности жизни в крови (приблизительно 2 недели), снижение иммуногенности и чувствительности к разрушающему воздействию протеолитических ферментов (Taylor P.C., 2010). Антигенсвязывающий участок Fab' в препарате является интактным и сохраняет направленность против ФНО-α.

Цертолизумаб пэгол эффективно блокирует растворимую и мембранозную формы ФНО-α и более активно, чем другие ингибиторы ФНО-α,

https://t.me/medknigi

блокирует синтез провоспалительного цитокина ИЛ-1, более активно накапливается в воспаленной (а не нормальной) ткани по сравнению с другими антагонистами фактора некроза опухоли-α.

Цертолизумаб пэгол применяется при ревматоидном артрите подкожно по 200 мг каждые 2 недели (после введения насыщающей дозы 400 мг в начале лечения, через 2 и 4 недели) или по 400 мг каждые 4 недели (Lacroix R., Lovern M., Stocks A. и соавт., 2008).

Эффективность комбинированной терапии цертолизумабом пэгол и метотрексатом у больных ревматоидным артритом с рефрактерностью к лечению метотрексатом изучена в исследованиях RAPID, RAPID-I (лиофилизированная форма препарата) и RAPID-II (жидкая форма).

Лечение цертолизумабом пэгол привело к значительному уменьшению болевого синдрома, числа припухших суставов, снижению активности заболевания, улучшению общего состояния больных. Установлено также торможение прогрессирования деструктивных изменений суставов. Клинический и антидеструктивный эффект терапии цертолизумабом пэгол в комбинации с метотрексатом сохранялся в течение 2-3 лет терапии.

Эффективность монотерапии цертолизумабом пэгол у пациентов с активным ревматоидным артритом и неэффективностью по крайней мере одного из базисных противовоспалительных препаратов доказана в исследовании FAST4WARD (фаза III) (Weinblatt M. и соавт., 2010).

Возможны побочные эффекты, сходные с побочными эффектами при лечении другими ингибиторами ФНО-α, но они не частые. В целом, лечение цертолизумабом пэгол переносится хорошо.

Применение препаратов, блокирующих действие и биологические эффекты фактора некроза опухоли-α, является выдающимся достижением в лечении ревматоидного артрита. Вместе с тем, как указывают Pincus и соавт. (2006), в реальной клинической практике получить полную или частичную ремиссию с помощью ингибиторов фактора некроза опухоли-α удается менее чем у половины больных, около 1/3 больных прекращают лечение этими препаратами через 2-3 года в связи с развитием побочных эффектов или вторичной резистентности; кроме того, 30-60% больных ревматоидным артритом могут быть изначально рефрактерны к препаратам, ингибирующим фактор некроза опухоли-α или его эффекты.

Поэтому в последние годы большой интерес представляют препараты, блокирующие действие других провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина-6 (см. с. 1125).

Блокаторы активации Т-лимфоцитов

Огромную роль в патогенезе ревматоидного артрита играет патологическая активация Т-лимфоцитов, которая осуществляется следующим образом. Вначале происходит образование трехмолекулярного комплекса: рецептор Т-лимфоцита + антигенный полипептид + антиген главного комплекса гистосовместимости, экспрессированный на мембране антигенпрезентирующих клеток. Далее наступает взаимодействие так называемых ко-стимулирующих рецепторов CD28 Т-лимфоцитов и рецепторов CD80 и CD86 антигенпрезентирующих клеток. Последующая Т-клеточная активация осуществляется с помощью цитотоксического лимфоцитарного антигена-4 (cytotoxic lymphocyte associated antigen-4) (CTLA-4), который является гомологом CD28, расположен на поверхности Т-лимфоцита и при связывании с CD80/86 регулирует активацию Т-лимфоцита. CTLA-4 – высокоавидный рецептор для CD80 и CD86 и связывается с этими лигандами в 500-2500 раз сильнее, чем CD28. Активированные Т-лимфоциты подвергаются пролиферации и синтезируют цитокины, играющие большую роль в активировании других клеток иммунной системы (в первую очередь макрофагов), а также в развитии воспалительного процесса. Если не произойдет взаимодействия «ко-стимулирующих рецепторов CD28 Т-лимфоцитов и рецепторов CD80/86 антигенпрезентирующих клеток (то есть будет отсутствовать «ко-стимуляторный сигнал»), Т-лимфоциты перестают отвечать на антигенные стимулы и подвергаются апоптозу.

Лечение ревматоидного артрита абатацептом

Препарат абатацепт является рекомбинантным человеческим сливным протеином, состоящим из внешнего домена цитотоксического антигена-4 Т-лимфоцитов (CTLA-4) и тяжелой цепи Fc-фрагмента IgG (CTLA-4 Ig). Механизм действия препарата заключается в том, что входящий в его состав CTLA-4 Ig связывается с антигенами CD80 и CD86, что предотвращает ко-стимулирующий эффект CD28 на Т-лимфоциты и, таким образом, подавляет активацию Т-лимфоцитов.

Следовательно, абатацепт блокирует взаимодействие CD28 и CD80/86 на поверхности Т-лимфоцитов, инактивирует их и ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов и развитие иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите.

https://t.me/medknigi

В настоящее время известны результаты ряда исследований, посвященных клиническому изучению эффективности абатацепта при ревматоидном артрите. Moyer и соавт. (2006), Genant и соавт. (2006) доказали высокую клиническую эффективность монотерапии абатацептом и его способность тормозить прогрессирование деструкции суставов. В плацебо-контролируемом исследовании AMI (Abatacept in inadequate respondens to Methotrexate) (Kremer и соавт., 2006) наблюдались 433 больных ревматоидным артритом, резистентных к предшествующей терапии метотрексатом в течение не менее 6 месяцев и в связи с этим переведенных на комбинированное лечение абатацептом и метотрексатом. Эффективность лечения оценивалась по критериям Американской коллегии ревматологов. Авторы установили, что лечение больных абатацептом в дозе 10 мг/кг в сочетании с метотрексатом было значительно более эффективным по сравнению с монотерапией метотрексатом, что выражалось в следующем:

- улучшение ACR 20%, ACR 50%, ACR 70% достигнуто на 24 неделе применения абатацепта и метотрексата в 63%, 37%, 16% случаев в сравнении с 36%, 26% и 8% в группе больных, получавших монотерапию метотрексатом; такая же закономерность прослеживалась и к 12 месяцу лечения, что позволило говорить о значительном улучшении клинического состояния больных ревматоидным артритом при лечении абатацептом;
- значительное улучшение трудоспособности, которое стало отчетливо выраженным уже в течение первого месяца лечения абатацептом;
- более эффективное торможение прогрессирования деструкции суставных костей по данным рентгеновского метода исследования;
- более высокая частота ремиссий при комбинированной терапии абатацептом и метотрексатом по сравнению с монотерапией метотрексатом.

В ходе выполнения исследования AMI была доказана хорошая переносимость абатацепта в течение 12-месячной терапии. Частота побочных эффектов (инфекции верхних дыхательных путей, диарея, головокружение, трахеобронхиты) была невелика – около 9%, что соответствовало таковой в группе плацебо.

Необходимо отметить, что образования антител к абатацепту в ходе лечения не наблюдалось.

Weinblatt и соавт. (2002) в рандомизированном, плацебоконтролируемом исследовании продолжительностью 6 месяцев установили эффективность комбинированной терапии абатацептом и этенерцептом у больных ревматоидным артритом с недостаточной эффективностью монотерапии этанерцептом. Имеются также сообщения о том, что абатацепт в сочетании с метотрексатом более эффективен, чем монотерапия метотрексатом, не только при длительности ревматоидного артрита более 3 лет, но и при более ранних формах заболевания (менее 3 лет), причем при раннем артрите показан значительно более выраженный клинический эффект комбинированной терапии абатацептом и метотрексатом по сравнению с монотерапией метотрексатом.

Большой интерес представляет исследование ATTAIN (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF inadequate Responders), согласно результатам которого можно считать целесообразным лечение абатацептом больных ревматоидным артритом с недостаточным ответом на лечение ингибиторами фактора некроза опухоли-α, в частности, инфликсимабом (Genovese и соавт., 2005).

По данным американского регистра CORRONA (Gibodisky A, Kremer J, Moniz Reed D и соавт., 2008), включившего 16500 пациентов с ревматоидным артритом, в обычной клинической практике 153 больных получали абатацепт в комбинации с базисным противовоспалительным препаратом. Лечение продолжалось 12 месяцев. Через 6 месяцев число болезненных и воспаленных суставов уменьшилось на 20% у 50 и 41.4% больных соответственно; через 12 месяцев – у 51.4 и 38.9%. Через 12 месяцев отмечено значительное уменьшение болевого синдрома с 49.0 до 37.4 мм по ВАШ и уменьшение симптомов усталости с 35.9 до 22.2 мм.

В исследовании Genovese и соавт. (2004) абатацепт применялся внутривенно в дозе 10 мг/кг массы тела в первый, 15 и 29 дни, а затем через каждые 28 дней в течение 24 недель. Возможно лечение препаратом в течение 12 месяцев с хорошей переносимостью.

В рекомендациях Американской коллегии ревматологов по применению базисных противовоспалительных препаратов и биологических агентов при ревматоидном артрите (2008) приведено следующее показание к лечению абатацептом – недостаточная эффективность комбинированной терапии метотрексатом и другими базисными противовоспалительными препаратами или последовательной терапии стандартными базисными противовоспалительными препаратами при наличии по крайней мере умеренной активности ревматоидного артрита и неблагоприятных прогностических факторов.

В.Н.Амирджанова и Е.Л.Насонов (2009) указывают, что комбинированная терапия абатацептом с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами у пациентов, не

ответивших на терапию ингибиторами ФНО-α, значительно улучшает качество их жизни по сравнению с другими базисными противовоспалительными средствами. Преимуществом абатацепта является быстрый (примерно через 29 дней) и стойкий эффект, сохраняющийся до конца лечения.

Е.Л.Насонов и Н.В.Чичасова (2010) формулируют *показания к назначению абатацепта* при ревматоидном артрите следующим образом:

1. При неадекватном ответе на метотрексат (монотерапия или комбинация с любыми базисными противовоспалительными препаратами).
2. При неадекватном ответе на другие базисные противовоспалительные препараты при сохранении умеренной или высокой активности и наличии факторов плохого прогноза (уровень доказательности А для высокой активности).
3. При плохой переносимости ингибиторов фактора некроза опухоли-α.

В Международном консенсусе по применению генно-инженерных биологических препаратов в лечении ревматических заболеваний (Furst D, Keystone E и соавт., 2008) место абаптацепта в лечении ревматоидного артрита представлено следующим образом:

1. Абатацепт эффективно подавляет клинические проявления ревматоидного артрита и улучшает физическую активность больных с тяжелым или средней тяжести РА при неэффективности базисных противовоспалительных препаратов (включая метотрексат) и ингибиторов фактора некроза опухоли-α.
2. Улучшение обычно отмечается в течение 16 недель и у некоторых больных эффект нарастает в течение 3 лет (категория доказательности D).
3. При отсутствии отчетливого улучшения в течение 16 недель дальнейшее лечение нецелесообразно.
4. Абатацепт в комбинации с метотрексатом ингибирует прогрессирование эрозивно-деструктивных изменений суставов по данным рентгенографии (уровень доказательности А).
5. Соблюдать осторожность при лечении абатацептом больных с ревматоидным артритом в сочетании с ХОБЛ (возможно нарастание частоты побочных эффектов). Перед началом лечения необходимо также исключить латентно протекающий туберкулез легких и других локализаций.
6. Лечение абатацептом ассоциируется с умеренным риском развития тяжелых бактериальных инфекций (уровень доказательности А).
7. Комбинированное лечение абатацептом и ингибитором фактора некроза опухоли-α не рекомендуется (категория доказательности А).
8. При лечении абатацептом противопоказана иммунизация живыми вакцинами.

В обновленном и согласованном положении о применении биологических препаратов в лечении ревматических заболеваний (D.E.Furst и соавт., 2011) абатацепт рекомендуется для лечения активного РА в качестве монотерапии или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами после адекватного применения метотрексата или другого базисного препарата. Методика применения абатацепта: внутривенно в дозе 500-1000 мг на 0-й, 1-й и 4-й неделе, а затем ежемесячно.

Блокада CD20 рецепторов В-лимфоцитов

В последние годы значительно дополнены и уточнены представления о роли В-лимфоцитов в патогенезе ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний.

Согласно Silverman и Carson (2003), Kotzin (2005), патофизиологическую роль В-лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях можно представить следующим образом (**рис. 67.4**, с. 1118).

В настоящее время известно, что В-лимфоциты, с одной стороны, трансформируются в плазматические клетки, синтезирующие антитела к измененным (агрегированным) иммуноглобулинам, т.е. ревматоидные факторы, которые взаимодействуют с IgG и образуют иммунные комплексы. Далее иммунные комплексы фагоцитируются нейтрофилами и макрофагами с выработкой в процессе фагоцитоза значительного количества медиаторов воспаления: ферментов протеолиза, простагландинов, лейкотриенов, токсических дериватов кислорода, провоспалительных цитокинов. Кроме того, образовавшиеся иммунные комплексы активируют систему комплемента, что также реализует его провоспалительные свойства.

С другой стороны, установлено, что В-лимфоциты играют антигенпрезентирующую роль (т.е. участвуют в представлении антигена Т-лимфоциту (De Vita и соавт., 2002). Установлено также, что В-лимфоциты задействованы в активации Т-лимфоцитов (Takemura и соавт., 2001).

Таким образом, в настоящее время роль В-лимфоцитов в развитии и поддержании воспалительного процесса при ревматоидном артрите представляется весьма значительной, а подавление их патологической активности будет способствовать снижению иммуновоспалительных реакций.

Как известно, в процессе созревания и трансформации в плазматические клетки В-лимфоциты проходят следующие *этапы развития*:

- Стволовая клетка
- Про-В-лимфоцит
- Пре-В-лимфоцит
- Незрелый В-лимфоцит
- Зрелый В-лимфоцт
- Активный В-лимфоцит
- В-клетка памяти
- Плазматическая клетка.

На каждом этапе развития В-лимфоцитов на их мембране экспрессируются различные дифференцировочные антигены. В частности, на пре-В-лимфоцитах, незрелых В-лимфоцитах, зрелых В-лимфоцитах, активных В-лимфоцитах и В-клетках памяти экспрессируется антиген CD20.

В настоящее время в мире имеется лишь один препарат, воздействующий на В-клеточное звено патогенеза ревматоидного артрита — ритуксимаб.

Лечение ревматоидного артрита ритуксимабом

Ритуксимаб (мабтера) представляет собой химерные моноклональные антитела мыши и человека против антигена С20 В-лимфоцитов. В своей структуре ритуксимаб имеет 2 компонента: изменчивый мышиный фрагмент молекулы, который связывается с В-клеточным поверхностным CD20 рецептором (антигеном), и постоянный человеческий фрагмент молекулы (производный IgG), активирующий клеточные механизмы снижения количества В-лимфоцитов. В 2006 г. в Российской Федерации, США, странах Европейского Союза препарат зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита, ранее он был известен лишь как средство для лечения неходжкинских лимфом.

Механизмы действия ритуксимаба при ревматоидном артрите

Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на поверхности В-лимфоцитов, что запускает

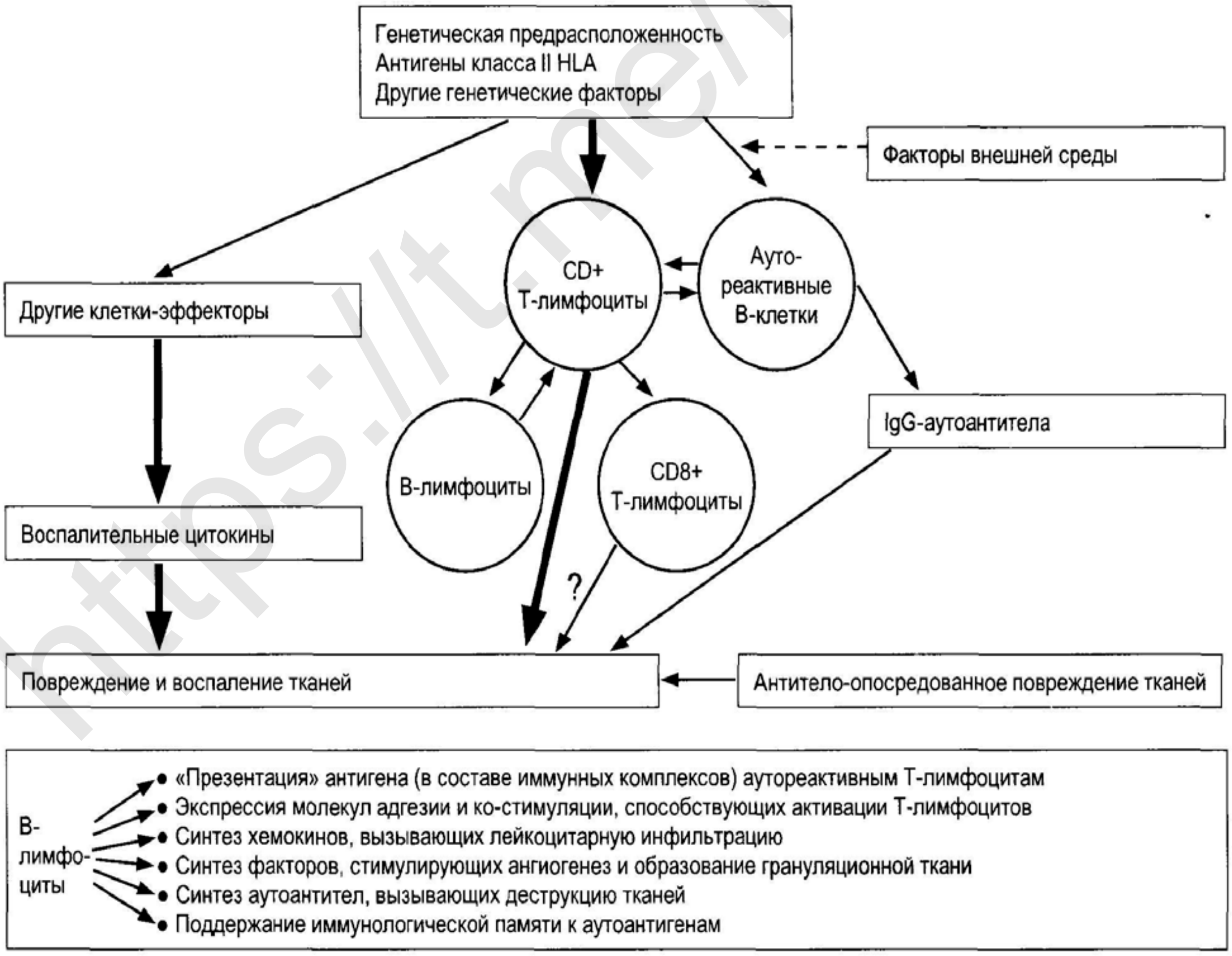


Рис. 67.4. Патофизиологическая роль В-лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях.

https://t.me/medknigi

иммунологические реакции, ведущие к лизису В-лимфоцитов (Eisenberg, 2005). *Механизмы лизиса В-лимфоцитов* заключаются в следующем:

- взаимодействие с белком C1q системы комплемента (этот процесс опосредован связыванием CD20) с последующей активацией комплемента, образованием мембраноатакующего комплекса, проникающего внутрь В-лимфоцитов и вызывающего их лизис;
- запуск процессов апоптоза (запрограммированной гибели) В-лимфоцитов.

Важной особенностью действия ритуксимаба является селективное связывание с антигеном C20, который не экспрессируется на стволовых клетках, про-В-лимфоцитах и плазматических клетках и отсутствует в циркуляции в плазме крови. В связи с такой особенностью действия ритуксимаб не нарушает восстановление пула В-лимфоцитов из стволовых клеток и синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками.

Место ритуксимаба в лечении ревматоидного артрита

В настоящее время выполнен ряд исследований с позиций доказательной медицины, посвященных оценке клинической эффективности ритуксимаба в лечении ревматоидного артрита.

Cartron и соавт. (2004) показали, что сочетанная терапия ритуксимабом и метотрексатом вызывала значительно более выраженный положительный клинический ответ по сравнению с монотерапией метотрексатом больных с тяжело протекающим серопозитивным ревматоидным артритом.

Эффективность применения ритуксимаба (мабтеры) при ревматоидном артрите доказана и в других исследованиях. Cohen и соавт. (2006) показали, что ритуксимаб обеспечивает достижение устойчивой ремиссии у больных ревматоидным артритом уже после первого курса лечения, состоящего всего лишь из двух инъекций. Keystone и соавт. (2006) установили, что ритуксимаб достоверно замедляет прогрессирование структурных изменений в костях пораженных суставов уже после первого курса терапии, что подтверждается данными рентгенологического исследования.

По мнению Kremer и соавт. (2006), применение ритуксимаба более эффективно при раннем назначении в качестве средства биологической терапии ревматоидного артрита.

Качество жизни пациентов достоверно улучшается при лечении ритуксимабом (Cohen и соавт., 2006).

Tak и соавт. (2006) и Keystone и соавт. (2006) отметили, что повторные курсы лечения ритуксимабом, состоящие из двух инъекций препарата, обеспечивают длительную ремиссию ревматоидного артрита; при повторном введении ритуксимаба эффективность его остается прежней или даже увеличивается.

В исследовании DANCER (Dose-Ranging Assessment iNternational Clinical Evaluation of Rituximab in RA) (Emery и соавт., 2006) изучена эффективность ритуксимаба у 465 больных ревматоидным артритом, у которых 1-5 курсов терапии базисными (болезнь-модифицирующими) препаратами, отличными от метотрексата, включая биологические препараты с антиФНО-α-активностью, оказались неэффективными. Результаты исследования DANCER показали более высокую эффективность комбинированной терапии ритуксимабом (однократный курс) и метотрексатом по сравнению с монотерапией метотрексатом, хорошую переносимость ритуксимаба.

В исследовании REFLEX (Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy) (Cohen и соавт., 2006) доказана высокая эффективность ритуксимаба при ревматоидном артрите у больных с недостаточным ответом на проводимую терапию препаратами, блокирующими фактор некроза опухоли-α.

Edwards и соавт. (2004) показали высокую эффективность комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом.

С августа 2006 г. ритуксимаб разрешен для лечения ревматоидного артрита в России, в апреле 2007 г. создан Российский регистр больных ревматоидным артритом, получающих лечение этим препаратом.

Е.Л.Насонов (2008) указывает, что на основании результатов применения ритуксимаба при ревматоидном артрите как в России, так и за рубежом можно сделать следующие важные для практического врача выводы:

- ритуксимаб эффективен при тяжелом ревматоидном артрите, резистентном к стандартным базисным препаратам, как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом, но эффективность монотерапии ниже, чем комбинированного лечения;
- клиническое улучшение при лечении ритуксимабом наступает сравнительно быстро (в течение первых 3 недель после курса терапии), достигает максимума в течение 16 недель и сохраняется около 6-12 месяцев;
- комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом подавляет прогрессирование деструкции суставов (по данным рентгенологического исследования) даже у больных ревматоидным артритом с недостаточной эффек-

https://t.me/medknigi

тивностью стандартных базисных препаратов и ингибиторов фактора некроза опухоли-α, при этом замедление деструкции суставов не зависит от выраженности клинического эффекта;

- при решении вопроса о необходимости проведения повторных курсов терапии (в среднем через 6-9 месяцев) необходимо ориентироваться на динамику клинических (обострение ревматоидного артрита) и лабораторных (увеличение концентрации С-реактивного протеина в крови на 50% от исходного) проявлений заболевания;
- при обострении ревматоидного артрита у большинства больных (как лечившихся ингибиторами фактора некроза опухоли-α, так и не получавших их) повторные курсы лечения ритуксимабом высокоэффективны и сопровождаются нарастанием эффективности;
- при неэффективности ингибиторов фактора некроза опухоли-α лечение ритуксимабом в большей мере подавляет воспаление суставов, чем замена одного ингибитора фактора некроза опухоли-α другим;
- эффективность ритуксимаба выше у больных с неадекватным ответом на один, чем на несколько ингибиторов фактора некроза опухоли-α, поэтому целесообразно раньше назначать ритуксимаб у больных с неэффективностью лечения ингибитором фактора некроза опухоли-α;
- применение ингибиторов фактора некроза опухоли-α у пациентов с неэффективностью ритуксимаба не рекомендуется, так как при этом значительно возрастает риск развития тяжелых инфекционных осложнений.

Проведенные вышеуказанные исследования позволили сформулировать следующие *показания для применения ритуксимаба* при ревматоидном артрите:

- активный ревматоидный артрит (с умеренной или высокой активностью) при отсутствии эффекта, неполном эффекте или вторичной неэффективности, а также непереносимости, развитии побочных эффектов при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли-α и при наличии противопоказаний к ним;
- активный ревматоидный артрит при неадекватном (недостаточном) лечебном эффекте базисных противовоспалительных препаратов, в первую очередь метотрексата.

Ритуксимаб применяется по данным показаниям в комбинации с метотрексатом.

В рекомендациях Американской коллегии ревматологов по применению базисных противовоспалительных препаратов и биологических агентов при ревматоидном артрите (2008) приводится следующее *показание* к лечению ритуксимабом — сохранение высокой активности ревматоидного артрита и неблагоприятных прогностических факторов (функциональные ограничения, внесуставные проявления, положительный ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному полипептиду, эрозивные изменения костей по данным рентгенографии) несмотря на комбинированную терапию метотрексатом и другими базисными противовоспалительными препаратами или последовательную терапию базисными противовоспалительными препаратами.

Форма выпуска ритуксимаба

Ритуксимаб (мабтера) выпускается во флаконах в виде концентрата для приготовления раствора для внутривенных инфузий. Флаконы объемом 50 мл содержит 500 мг, флаконы объемом 10 мл содержат 100 мг препарата.

Режим дозирования и методика внутривенного введения ритуксимаба (мабтеры)

Ритуксимаб (мабтера) назначается внутривенно капельно в виде двух инфузий по 1000 мг на 1-й и 15-й дни лечения. Суммарная доза препарата на курс лечения — 2000 мг. Для внутривенной инфузии препарат готовится следующим образом. Содержимое флакона разводится в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы до расчетной концентрации 1-4 мг/мл.

Обычная продолжительность *первой внутривенной инфузии* препарата 4 часа 15 минут. Инфузия начинается со скоростью 50 мг/час, далее скорость внутривенной капельной инфузии увеличивается на 50 мг/час каждые 30 минут, но не должна превышать 400 мг/час.
(50 мг/ч → 100 мг/ч → 150 мг/ч → 200 мг/ч →250 мг/ч → 300 мг/ч →350 мг/ч → 400 мг/ч).

Вторая инфузия мабтеры производится через 2 недели, общая продолжительность второго введения составляет 3 часа 15 минут. Инфузия начинается со скоростью 100 мг/ч, далее скорость внутривенного капельного введения увеличивается на 100 мг/час каждые 30 мин, но не должна быть больше 400 мг/час.
(100 мг/ч → 200 мг/ч → 300 мг/ч → 400 мг/ч).

За 30-60 мин. перед каждой инфузией ритуксимаба (мабтеры) необходимо проводить премедикацию, которая включает предварительное применение парацетамола, антигистаминного препарата и 100 мг метилпреднизолона (который вводится внутривенно). Указанная премедикация

https://t.me/medknigi

необходима для предотвращения «синдрома высвобождения цитокинов и аллергических реакций».

При необходимости через 24 недели может быть проведен повторный курс лечения ритуксимабом, идентичный первому курсу.

В клинических рекомендациях «Ревматология» Ассоциации ревматологов России (2010) приводятся следующие данные относительно инфузионного введения ритуксимаба с указанием кумулятивной дозы препарата в определенные интервалы введения (табл. 67.33).

Терапевтический эффект 1 курса лечения ритуксимабом сохраняется около 30 недель, повторные курсы столь же эффективны или даже более эффективны (Emery и соавт., 2006).

Побочные эффекты при лечении ритуксимабом (мабтерой)

Переносимость препарата в целом считается удовлетворительной, лечение – безопасным. Однако в ряде случаев возможны следующие побочные эффекты:

- *инфузионные реакции* (озноб, повышение температуры тела, слабость, ощущение приливов крови, тошнота, рвота, кожный зуд, крапивница, тахикардия, снижение или повышение артериального давления), для предупреждения инфузионных реакций проводится премедикация за 30-40 минут до инфузии препарата (см. с. 1120);
- *появление инфекций* (ринит, фарингит, синусит, бронхит, пневмония, инфекции мочевыводящих путей, опоясывающий герпес, редко – сепсис и септический шок, реактивация вирусного гепатита В);
- со стороны *системы кроветворения и лимфатической системы* (анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения; менее, чем у 1% больных лимфаденопатия и нарушение свертываемости крови; гемолитическая анемия);
- со стороны *системы органов дыхания* (ринит, кашель, бронхоспазм, одышка, острая дыхательная недостаточность; менее чем у 1% больных – гипоксемия, облитерирующий бронхиолит, бронхиальная астма);
- со стороны *сердечно-сосудистой системы* (повышение или понижение артериального давления, ортостатическая артериальная гипотензия, нарушения сердечного ритма, нестабильная стенокардия, венозный тромбоз, сердечная недостаточность, снижение фракции выброса, отек легких, возможны случаи развития инфаркта миокарда, очень редко васкулиты и ишемические нарушения мозгового кровообращения);
- со стороны *системы органов пищеварения* (диспепсические расстройства, анорексия, диарея или запор, боли в животе, стоматит);
- со стороны *нервной системы* (головная боль, головокружение, парестезии, невропатия черепно-мозговых или периферических нервов, снижение остроты зрения, слуха);
- со стороны *психической сферы* (в очень редких случаях – спутанность сознания, чувство тревоги, депрессия);
- со стороны *опорно-двигательного аппарата* (миалгии, артралгии, мышечные спазмы);
- *боли* в месте инфузии препарата;
- сывороточная болезнь, анафилактические реакции (менее чем у 1% больных);
- со стороны *эндокринной системы* (гипергликемия, декомпенсация сахарного диабета);

Таблица 67.33. Рекомендации по проведению инфузий ритуксимаба

1-й день			2-й день		
Время, мин.	**Скорость инфузии, мл/ч**	**Кумулятивная доза, мг**	**Время, мин.**	**Скорость инфузии, мл/ч**	**Кумулятивная доза, мг**
0-30	50	25	0-30	100	50
31-60	100	75	31-60	200	150
61-90	150	150	61-90	300	300
91-120	200	250	91-120	400	500
121=150	250	375	121=150	400	700
151-180	300	525	151-180	400	900
181-210	350	700	181-195	400	1000
211-240	400	900			
241-255	400	1000			

https://t.me/medknigi

- со стороны *кожи* и ее придатков (сыпи, зуд, крапивница, повышенная потливость ночью, алопеция; очень редко — тяжелые токсикодермии);
- со стороны *биохимических и лабораторных показателей* (повышение в сыворотке крови активности лактатдегидрогеназы, содержания холестерина, снижение уровня кальция и глюкозы).

Приведенный большой перечень побочных эффектов ритуксимаба не должен быть поводом для неназначения препарата при наличии показаний и отсутствии противопоказаний. Врачу просто необходимо знать о возможных побочных эффектах, переносимость препарата в целом, согласно данным международных исследований, удовлетворительная.

Наиболее частыми побочными эффектами из всех перечисленных являются инфузионные реакции (как правило, умеренно выраженные), причем они становятся более редкими при повторных инфузиях, и нарастание частоты инфекций. Вместе с тем, в отличие от инфликсимаба, ритуксимаб не увеличивает риск развития туберкулеза и оппортунистических инфекций.

Профилактика побочных эффектов ритуксимаба и мониторинг состояния пациента во время лечения препаратом

Перед началом лечения ритуксимабом необходимо тщательное физикальное обследование с обязательным акцентом на состояние сердечнососудистой системы, печени, а также исключение инфекционно-воспалительных процессов, в частности, инфекций мочевыводящих путей, системы органов дыхания и носоглоточной инфекции.

Необходимо произвести общий анализ крови с обязательным определением количества тромбоцитов, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением содержания билирубина, аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы, общего белка и белковых фракций, креатинина, кальция, глюкозы, холестерина. Следует также исключить инфицирование пациента вирусом гепатита В и С. Необходимо произвести исследование иммунологического статуса пациента (определение общего количества лимфоцитов и их субпопуляций, а также уровня иммуноглобулинов).

Указанный перечень исследований выполняется также и перед второй инфузией ритуксимаба. В последующем общий анализ крови целесообразно проводить 1 раз в 2 недели, иммунологическое исследование с подсчетом количества В-лимфоцитов 1-2 раза в месяц в течение 6-9 месяцев после последней инфузии препарата. Известно, что ритуксимаб способен кумулировать и обнаруживается в организме в течение 3-6 месяцев после окончания лечения. Количество В-лимфоцитов в крови после первого введения ритуксимаба снижается до уровня ниже нормы, а через 6 месяцев начинает восстанавливаться и полностью нормализуется обычно в интервале 9-12 месяцев после окончания лечения.

В ходе лечения необходимо тщательно контролировать состояние сердечно-сосудистой системы (ЭКГ 1 раз в 2 недели, эхокардиография с определением фракции выброса ежемесячно в течение первых 3 месяцев, в последующем 1 раз в 2-3 месяца), чтобы своевременно диагностировать возможную сердечную недостаточность.

Следует также 1 раз в месяц проводить биохимическое исследование крови в ходе лечения и определять содержание билирубина, аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы, глюкозы, кальция, холестерина, креатинина.

Во время лечения и в течение 1 года после его окончания женщины должны предохраняться от беременности.

Противопоказания к лечению ревматоидного артрита ритуксимабом

Противопоказаниями для проведения терапии ревматоидного артрита ритуксимабом (мабтерой) являются:

- гиперчувствительность к препарату;
- тяжелая инфекция;
- сердечная недостаточность (IV функциональный класс);
- беременность.

В 2007 г. был опубликован *Консенсус по лечению больных ревматоидным артритом ритуксимабом* (Smolen JS, Keystone EC, Emeny и соавт.). Считаем целесообразным привести основные положения этого важного документа, содержащего своего рода итоговые рекомендации по лечению больных ревматоидным артритом ритуксимабом (**табл. 67.34**).

Ритуксимаб рекомендован Европейской противоревматической лигой (EULAR) для лечения ревматоидного артрита, резистентного к ингибиторам фактора некроза опухоли-α. Приводим основные положения Европейского консенсуса по биологической терапии в ревматологии:

- ритуксимаб показан при тяжелом и среднетяжелом ревматоидном артрите при недостаточном ответе на ингибиторы фактора некроза опухоли-α, а также при невозможности их назначения;

Таблица 67.34. Основные положения Консенсуса по лечению больных ревматоидным артритом ритуксимабом (Smolen и соавт., 2007)

Основные пункты / Рекомендации
1. Показания к назначению ритуксимаба • неадекватный ответ (или непереносимость, или противопоказания) на ингибитор фактора некроза опухоли-α; умеренная или высокая активность (DAS28 > 3,2 ед.) • неадекватный ответ на базисные противовоспалительные препараты, в первую очередь метотрексат
2. Противопоказания к лечению ритуксимабом • аллергия на ритуксимаб • острое инфекционное заболевание • сердечная недостаточность (класс IV NYHA – по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца)
3. Методика лечения ритуксимабом • 2 внутривенных капельных инфузии по 1000 мг (1 и 15 день) • 100 мг метилпреднизолона внутривенно до начала инфузии ритуксимаба • при необходимости повторный курс ритуксимаба через 24 недели • назначение метотрексата (при возможности) для усиления эффекта ритуксимаба
4. Оценка эффективности • лечение считается эффективным при снижении DAS28 ≥ 1,2 от исходного значения и достижения DAS < 3,2
5. Повторные курсы лечения ритуксимабом • остаточная эффективность DAS ≥ 3,2 • реактивация заболевания при низкой активности: увеличение DAS28 > 3,2 или увеличение числа припухших суставов, увеличение концентрации С-реактивного белка в крови на 50% от исходного
6. Рекомендуемые обследования до назначения ритуксимаба • анализ данных анамнеза о наличии тяжелых и частых инфекций и риска инфицирования вирусами гепатита B, иммунодефицита человека и туберкулезной инфекции • лабораторное обследование – общий анализ крови, определение в крови маркеров вирусов гепатита B, C, иммунодефицита человека, определение содержания в крови IgG, IgA, IgM
7. Вакцинации • избегать вакцинации живыми вакцинами • при возможности завершить иммунизацию за 1 месяц до начала лечения ритуксимабом • при необходимости продолжения иммунизации возобновить ее как можно позже после окончания лечения ритуксимабом
8. Мероприятия, которые следует выполнять при развитии инфекций • исследовать в динамике содержание в крови нейтрофильных лейкоцитов и иммуноглобулинов • при снижении концентрации в крови IgG желательно исследовать титры антител к столбнячному токсину и пневмококковому полисахариду • назначить внутривенное введение иммуноглобулинов при наличии следующих показаний: низкие уровни протективных антител к инкапсулированным микроорганизмам, вирусам, бактериальному токсину; выраженная гипогаммаиммуноглобулинемия (IgG < 200 мг%); увеличение частоты, тяжести и длительности инфекционных осложнений (особенно верхних дыхательных путей), вызванных пневмококком, гемофильной палочкой, менингококком • при развитии нейтропении назначить лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором
9. Информация для пациентов Пациенты должны быть предупреждены о возможных негативных влияниях ритуксимаба на иммунную систему: • снижение эффекта иммунизации • возможность увеличения риска инфекций • возможность развития риска нейтропении и гипогаммаглобулинемии • возможность реактивации инфекции Пациенты должны быть информированы о необходимости раннего распознавания осложнений терапии ритуксимабом и соответствующих симптомов (ознобы, лихорадка, признаки инфекции почеполовой системы, верхних дыхательных путей, гепатита, герпеса, неврологических нарушений). При появлении этих симптомов необходимо немедленно обратиться к врачу

https://t.me/medknigi

- ритуксимаб может использоваться в комбинации с метотрексатом или в виде монотерапии курсами по 2 инфузии по 1000 мг (возможно 500 мг) с интервалом в 2 недели;
- повторные курсы проводятся не ранее, чем через 16 недель, обычно через 24 недели;
- ритуксимаб замедляет рентгенологическое прогрессирование ревматоидного артрита у больных с недостаточным ответом на ингибиторы фактора некроза опухоли-α;
- возможен менее отчетливый эффект ритуксимаба у пациентов, серонегативных по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному полипептиду;
- необходимо сохранять настороженность в отношении туберкулеза и солидных опухолей, хотя нет убедительных данных об увеличении частоты этих заболеваний на фоне лечения ритуксимабом.

Пока не решен вопрос о возможности применения ритуксимаба как биологического препарата 1-го ряда наряду с ингибиторами фактора некроза опухоли-α. Однако следует отметить исследование D. McGonagle и соавт. (2008), в котором сообщено об успешном использовании ритуксимаба в качестве первого биологического препарата у 39 больных ревматоидным артритом. В исследование были включены пациенты, у которых базисные противовоспалительные препараты оказались неэффективными, а ингибиторы фактора некроза опухоли-α были противопоказаны. К 12-му месяцу наблюдения положительный эффект был получен у 76.7% больных. На основании этих результатов авторы исследования сделали заключение о хорошем эффекте 1 курса применения ритуксимаба в качестве первого препарата биологической терапии.

В обновленных и согласованных положениях о применении биологических препаратов в лечении ревматических заболеваний (2010) указывается, что ритуксимаб эффективен до 5 лет у пациентов с недостаточной эффективностью метотрексата, других традиционных базисных противовоспалительных препаратов и ингибиторов фактора некроза опухоли-α. У пациентов с РА, ранее чувствительных к ритуксимабу, эффективны и повторные курсы лечения. Установлено, что применение ритуксимаба каждые 6 месяцев более эффективно, чем терапия, проводимая по мере необходимости, причем существенного увеличения нежелательных побочных эффектов не наблюдается. Отмечается также, что ритуксимаб замедляет рентгенологическое прогрессирование суставного процесса как у пациентов, не получавших метотрексата, так и у пациентов, лечение которых одним или несколькими блокаторами ФНО-α было недостаточно эффективным.

В настоящее время за рубежом ведутся исследования по применению при ревматоидном артрите препарата *окрелизумаб*, который также блокирует рецепторы CD20 В-лимфоцитов, но представляет собой человеческие моноклональные антитела против рецепторов CD20.

Лечение больных ревматоидным артритом препаратами, нейтрализующими интерлейкин-1

Интерлейкины являются цитокинами – медиаторами межлейкоцитарных взаимодействий. Интерлейкин-1 описан в 1972 г. Основными клетками, продуцирующими интерлейкин-1, являются моноциты и макрофаги. Кроме того, интерлейкин-1 образуется также В-лимфоцитами, отростчатыми эпидермоцитами (клетками Лангерганса), глиальными и синовиальными клетками.

Интерлейкин-1 оказывает свое воздействие на ряд клеток. Клетками-мишенями для интерлейкина-1 являются активированные Т- и В-лимфоциты, макрофаги, натуральные киллеры, эндотелиоциты, базофилы, плазматические и кроветворные клетки. Все названные клетки экспрессируют рецепторы для интерлейкина-1

Для интерлейкина-1 характерны следующие *биологические эффекты*:

- участвует в запуске начальных этапов иммунного ответа, контактном взаимодействии Т-лимфоцитов и макрофагов;
- вызывает, наряду с другими цитокинами, пролиферацию активированных В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки;
- стимулирует миелопоэз и ранние этапы эритропоэза;
- играет ключевую роль в развитии воспаления (повышает адгезивность эндотелия для лейкоцитов, подвижность нейтрофилов и их приток в очаг воспаления; вызывает дегрануляцию тучных клеток и, следовательно, выделение из них медиаторов воспаления и аллергии; стимулирует фагоцитоз и генерацию супероксид-радикалов; усиливает продукцию клетками воспаления других цитокинов и провоспалительных простагландинов; способствует развитию экссудативной и пролиферативной фазы воспалительной реакции; обусловливает развитие лихорадки; способствует усилению синтеза белков острой фазы воспаления);
- усиливает деструкцию костной и хрящевой ткани в ходе воспалительной реакции;

https://t.me/medknigi

- является медиатором взаимодействия между иммунной и нервной системами;
- стимулирует синтез гормона тимуса тимулина;
- оказывает влияние на продукцию гормонов гипоталамуса;
- ингибирует продукцию передней долей гипофиза пролактина;
- участвует в регуляции сна и поведенческих реакций.

Применительно к проблеме патогенеза ревматоидного артрита наиболее важными биологическими эффектами интерлейкина-1 являются, конечно, участие в запуске иммунного ответа и провоспалительное действие.

Описаны несколько ингибиторов интерлейкина-1: один выделен из мочи людей с высокой температурой тела; другой — из мочи больных моноцитарным лейкозом (он является структурным аналогом рецептора для интерлейкина-1 Т-лимфоцитов и фибробластов); третий — из мочи беременных женщин (уромодулин).

В настоящее время известен также рецепторный антагонист интерлейкина-1 (ра ИЛ-1), он имеет молекулярную массу 17 000 Дальтон, обладает сродством к рецепторам для интерлейкина-1 и блокирует большинство эффектов интерлейкина-1.

Блокада рецепторов к интерлейкину-1 рассматривается в настоящее время как возможный перспективный метод лечения ревматоидного артрита.

В настоящее время за рубежом выпускается препарат *анакинра* — рекомбинантный человеческий негликозилированный антагонист рецепторов к интерлейкину-1. Механизм действия препарата заключается в подавлении вышеназванных эффектов интерлейкина-1 за счет блокады рецепторов к нему, прежде всего провоспалительного эффекта. Одновременно анакинра тормозит развитие иммунологических факторов патогенеза ревматоидного артрита.

Анакинра вводится подкожно по 100 мг 1 раз в день. Длительность лечения окончательно не определена, может составить несколько месяцев.

В 2003 г. были опубликованы результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования по лечению больных ревматоидным артритом анакинрой. Было установлено, что у больных ревматоидным артритом, резистентных к лечению метотрексатом, наступало быстрое улучшение при лечении анакинрой.

В настоящее время проводится длительное исследование (предполагается его 20-летняя продолжительность), целью которого является изучение эффективности лечения анакинрой и возможностей этого препарата в торможении прогрессирования деструктивных костно-суставных изменений у больных ревматоидным артритом.

В настоящее время за рубежом исследуется клиническая эффективность при ревматоидном артрите препарата *рилонацепт*, созданного на основе растворимого рецептора к интерлейкину-1. Рилонацепт блокирует рецепторы к интерлейкину-1 и, следовательно, его биологические эффекты, в первую очередь провоспалительный эффект. Препарат вводится подкожно в дозе 2,2 мг/кг массы тела 1 раз в неделю.

Лечение ревматоидного артрита антагонистами рецепторов к интерлейкину-6

Интерлейкин-6 вырабатывается фибробластами, моноцитами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, гепатоцитами, эндотелиоцитами, кроветворными клетками, кератиноцитами, мезангиоцитами и глиальными клетками. Клетками-мишенями для интерлейкина-6 являются клетки крови, иммунной и нейроэндокринной систем, соединительнотканные элементы.

Интерлейкин-6 представляет собой белок с молекулярной массой 21-28 кДа, состоящий из 212 аминокислот. Ген, кодирующий синтез интерлейкина-6, расположен на хромосоме 7p21. Продукция интерлейкина-6 индуцируется различными вирусами (в частности, вирусом иммунодефицита человека), некоторыми цитокинами (интерлейкином 1β, фактором некроза опухоли-α, тромбоцитарным фактором роста, интерфероном-гамма).

Существует 2 типа рецепторов к интерлейкину-6: мембранный рецептор МИЛ-6Р и растворимая форма рецептора РИЛ-6Р, которая присутствует в биологических жидкостях.

Интерлейкину-6 присущи следующие биологические эффекты:

- выраженное провоспалительное действие, близкое к провоспалительному действию интерлейкина-1;
- участие в пролиферации и дифференциации В-лимфоцитов и плазматических клеток;
- стимуляция выработки иммуноглобулинов всех классов;
- усиление вызываемой интерлейкином-2 пролиферации Т-лимфоцитов и дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов;
- повышение активирующего действия γ-интерферона на натуральные киллеры;

https://t.me/medknigi

- стимуляция образования гепатоцитами факторов острой фазы воспаления, в частности, С-реактивного белка;
- участие в регуляции кроветворения;
- стимуляция пролиферации синовиецитов и синтеза эндотелиального фактора роста, что способствует образованию паннуса;
- активация остеокластов, индукция матриксных металлопротеиназ, что обусловливает развитие костных эрозий и деструкции сустава;
- индукция синтеза интерлейкина-8, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, экспрессии молекул адгезии, что стимулирует накопление лейкоцитов в полости сустава;
- стимуляция дифференцировки недавно открытой субпопуляции Т-лимфоцитов-хелперов — Th17-клеток, которые синтезируют интерлейкин-17, стимулирующий накопление иммунокомпетентных клеток в периферических тканях (в том числе и в синовии) и способствуют развитию воспаления.

Применительно к патогенезу ревматоидного артрита наиболее важными биологическими эффектами интерлейкина-6 являются его провоспалительное действие и участие в развитии иммунных и аутоиммунных процессов при этом заболевании.

У больных ревматоидным артритом обнаружено увеличение концентрации интерлейкина-6 и растворимых рецепторов к интерлейкину-6 в синовиальной жидкости, причем полученные величины коррелируют с активностью ревматоидного артрита и выраженностью системных проявлений заболевания (Sack и соавт., 1993; Madhok и соавт., 1993).

В настоящее время ведутся исследования, посвященные лечению ревматоидного артрита препаратами, блокирующими эффекты интерлейкина-6. Имеются экспериментальные исследования на моделях животных, показавшие улучшение течения артрита путем блокирования интерлейкина-6.

В настоящее время применяется препарат *тоцилизумаб* (актемра), представляющий собой рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6, связанные с IgG1. Тоцилизумаб связывается с мембранными и растворимыми рецепторами к интерлейкину-6 и блокирует его эффекты. Препарат вводится в дозе от 2 до 8 мг/кг 1 раз в 4 недели. В дозе 2-4 мг/кг препарат оказывает выраженный клинический эффект, но оптимальной является доза 8 мг/кг, особенно по влиянию на деструкцию костей суставов при РА.

Клиническая эффективность моноклональных антител к рецептору интерлейкина-6 изучалась в двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (Maini и соавт., 2003 — исследование CHARISMA — Chugai Humanized Anti-human Recombinant Interleukin-6 Monoclonal antibody; Nishimoto и соавт., 2004). В обоих исследованиях оценивалась эффективность антител к рецептору интерлейкина-6 у больных ревматоидным артритом со средним и тяжелым течением и резистентностью к метотрексату и другим базисным препаратам. В исследовании CHARISMA сравнивалась эффективность монотерапии моноклональными антителами к рецепторам интерлейкина-6 и в комбинации с метотрексатом, в исследовании Nishimoto и соавт. (2004) оценивалась эффективность лечения только антителами к рецепторам интерлейкина-6. Результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности как монотерапии антителами к рецепторам интерлейкина-6 (при этом выявлена дозозависимость эффекта), так и в комбинации с метотрексатом. В исследовании CHARISMA показан также более выраженный эффект монотерапии тоцилизумабом по сравнению с монотерапией метотрексатом.

В настоящее время рандомизированные контролируемые исследования эффективности и безопасности применения моноклональных человеческих антител к рецептору интерлейкина-6 у больных ревматоидным артритом продолжаются.

В 2007 г. опубликованы результаты исследования SAMURAI (Study of Active Controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis an IL-6 inhibitors) (Nishimoto и соавт., 2007). В этом исследовании установлено, что по эффективности монотерапия тоцилизумабом превосходит монотерапию метотрексатом или комбинированную терапию метотрексатом и другими базисными противовоспалительными средствами. Кроме того, более существенное торможение деструкции суставов отмечено также у пациентов, лечившихся тоцилизумабом.

Эффективность лечения ревматоидного артрита тоцилизумабом в виде монотерапии или в комбинации с другими базисными противовоспалительными препаратами показана также в исследовании TOWARD (Genovese и соавт., 2007).

В рандомизированном контролируемом исследовании AMBITION (Jones G, Sebra A, Guj и соавт., 2010) впервые для генно-инженерных биологических препаратов было доказано превосходство монотерапии тоцилизумабом перед монотерапией метотрексатом. Это превосходство было также доказано при длительном (до 5 лет) исследовании STREAM (Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. и соавт., 2009). Тоцилизумаб проявляет положительный терапевтиче-

https://t.me/medknigi

ский эффект уже в течение первых 2 недель, у некоторых больных в промежутке между 2-й и 4-й неделями. Hirabayashi Y. и соавт. (2010) показали высокую частоту ремиссий (83.8%) после 4 инфузий препарата у больных ревматоидным артритом, резистентных к различным базисным препаратам, включая метотрексат и ингибиторы ФНО-α.

Согласно Е.Л.Насонову и Н.В.Чичасовой (2010), тоцилизумаб следует назначать больным ревматоидным артритом:

- при неадекватном ответе на базисные противовоспалительные средства независимо от длительности ревматоидного артрита;
- при непереносимости базисных противовоспалительных препаратов (может применяться как монотерапия);
- при неадекватном ответе на ингибиторы фактора некроза опухоли-α;
- при непереносимости ингибиторов фактора некроза опухоли-α.

Следует отметить хорошую переносимость тоцилизумаба, однако необходимо помнить о возможных побочных эффектах: головные боли, гриппоподобный синдром, диарея, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, небольшое увеличение концентрации аланиновой аминотрансферазы в крови, тенденция к лейкопении. Однако указанные побочные эффекты выражены нерезко и встречаются нечасто.

В связи с возможным нарушением функции печени при лечении тоцилизумабом необходимо придерживаться следующих рекомендаций, особенно при комбинированной терапии с метотрексатом:

- при исходном повышении активности АЛТ или АСТ в 1.5 раза выше нормы и более лечение тоцилизумабом проводить с особой осторожностью;
- при исходном повышении активности АЛТ или АСТ в 5 раз выше нормы лечение тоцилизумабом не проводится;
- в ходе лечения тоцилизумабом проверять уровень АЛТ и АСТ в крови в первые 6 месяцев – каждые 4-8 недель, затем каждые 12 недель;
- в ходе лечения тоцилизумабом придерживаться следующей тактики в зависимости от уровня аминотрансфераз в сыворотке крови:
 а) при увеличении активности АЛТ или АСТ в 2-3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) необходимо снизить дозу метотрексата, при стойком увеличении аминотрансфераз снизить дозу тоцилизумаба до 4 мг/кг или временно прервать лечение до нормализации активности ферментов; в последующем возможно возобновление лечения в дозе 4 или 8 мг/кг;
 б) при увеличении активности АЛТ или АСТ в 3-5 раз по сравнению с ВГН следует прервать лечение тоцилизумабом до снижения активности аминотрансфераз < 3 величин ВГН, после чего можно возобновить лечение тоцилизумабом в дозе 4 или 8 мг/кг, однако при стойком увеличении АЛТ или АСТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН лечение тоцилизумабом следует прекратить;
 в) при увеличении активности АЛТ или АСТ более чем в 5 раз по сравнению с ВГН лечение тоцилизумабом немедленно прекращается.

Иногда при лечении тоцилизумабом развивается нейтропения – как правило, нефебрильная. У больных с исходным снижением количества нейтрофильных лейкоцитов $< 2.0 \times 10^9$/л лечение тоцилизумабом следует проводить с особой осторожностью. При количестве нейтрофилов $< 0.5 \times 10^9$/л лечение тоцилизумабом не рекомендуется. Мониторинг количества нейтрофильных лейкоцитов в процессе лечения тоцилизумабом в первые 6 месяцев следует проводить каждые 4-8 недель.

При количестве нейтрофилов $> 1.0 \times 10^9$/л лечение тоцилизумабом можно продолжить, при количестве $0.5\text{-}1.0 \times 10^9$/л лечение тоцилизумабом следует прекратить, а при повышении до величины $> 1.0 \times 10^9$/л возобновить лечение в дозе 4, а затем 8 мг/кг. Если в ходе лечения тоцилизумабом количество нейтрофилов в крови $< 0.5 \times 10^9$/л, лечение немедленно прекращается.

В настоящее время тоцилизумаб применяется также для лечения болезни Крона, системной красной волчанки, системных васкулитов, миеломы, рака предстательной железы, миксомы, саркомы Капоши, рака легких, рака желудка.

Приводим данные о применении тоцилизумаба из обновленных и согласованных положений о применении биологических препаратов в лечении ревматических заболеваний (2010). Тоцилизумаб одобрен в Европейском Союзе и в ряде других стран для применения в комбинации с метотрексатом, а также в виде монотерапии при умеренно выраженном или тяжелом активном ревматоидном артрите у взрослых пациентов, лечение которых базисными противовоспалительными препаратами или блокаторами ФНО-α было неэффективным. Доказано, что тоцилизумаб замедляет рентгенологическое прогрессирование суставного процесса у пациентов, лечение которых метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами оказалось недостаточно эффективным.

Европейское Агенство по лекарственным препаратам рекомендует применение тоцилизумаба в

дозе 8 мг/кг каждые 4 недели, а FDA (США) — в начале лечения 4 мг/кг каждые 4 недели, затем по показаниям доза увеличивается до 8 мг/кг каждые 4 недели.

Лечение препаратами, нейтрализующими интерлейкин-15

Интерлейкин-15 — провоспалительный цитокин, принимает участие в патогенезе ревматоидного артрита, в значительных концентрациях обнаруживается в синовиальной жидкости. В настоящее время за рубежом изучается эффективность применения при ревматоидном артрите препарата AMG 714, являющегося моноклональным человеческим антителом к интерлейкину-15. Препарат вводится подкожно по 280 мг 1 раз в 2 недели. В исследовании McInnes и соавт. (2006) показана эффективность AMG 714 в лечении больных ревматоидным артритом. Исследования в этом направлении продолжаются.

Лечение препаратами, нейтрализующими интерферон-гамма

Интерферон-γ — это гомодимерный гликозилированный белок, продуцируемый активированными (стимулированными) Т-лимфоцитами (Th 1 CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами) и натуральными киллерами при аутоиммунных реакциях, инфекциях, злокачественных опухолях. Интерферон-γ участвует также в реакциях врожденного иммунитета. Рецепторы к интерферону-γ имеются практически на всех клетках организма. Гены гамма-интерферона раположены на 12 хромосоме, гены его рецептора — на 6 хромосоме.

Продукция Т-лимфоцитами интерферона-γ начинается после взаимодействия рецепторов Т-лимфоцитов с антигеном на поверхности антиген-презентирующих клеток. Натуральные киллеры начинают вырабатывать интерферон-γ после взаимодействия с клетками-мишенями (опухолевыми клетками или вирусинфицированными клетками). Синтез интерферона-γ увеличивается под влиянием интерлейкинов-2, 12, 18, тормозится интерлейкином-10.

Роль интерферона-γ в развитии аутоиммунного воспалительного процесса, в том числе при ревматоидном артрите, можно представить следующим образом:

- усиление синтеза и экспрессии молекул HLA II класса на поверхности антигенпрезентирующих клеток, благодаря чему Т-лимфоциты становятся способны представлять антигены и аутоантигены Т-лимфоцитам и тем самым запускать аутоиммунный процесс;
- усиление антителозависимой цитотоксичности, активности натуральных киллеров и иммунных реакций, осуществляемых CD4+ Т-лимфоцитами;
- усиление апоптоза в связи с увеличением экспрессии Fas и повышение активности фермента каспазы-3;
- активация функции макрофагов (обработка фагоцитированного антигена, усиление активности деструктивных окислительных ферментов активированного макрофага и повреждение окружающих тканей);
- усиление синтеза компонентов комплемента и основных провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли-α, интерлейкинов-1 и 6;
- увеличение экспрессии рецепторов к фактору некроза опухоли-α на клетках;
- стимуляция продукции макрофагами, Т-лимфоцитами, натуральными киллерами мощного провоспалительного цитокина интерлейкина-32, который, в свою очередь, активирует эффекты фактора некроза опухоли-α;
- усиление экспрессии на синовиальных фибробластах молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1, что способствует участию лейкоцитов в воспалительном процессе;
- усиление хемотаксиса нейтрофилов и активация продукции ими провоспалительных и окислительных и протеолитических ферментов;
- участие в процессах дегрануляции тучных клеток, вследствие чего тучные клетки выделяют большое количество лейкотриенов и других медиаторов воспаления;
- угнетение синтеза коллагена, что способствует разрушению суставного хряща у больных ревматоидным артритом.

Работами Dolhain и соавт. (1996), Steiner и соавт. (1998), Garsi-Vicuna и соавт. (2004) установлена большая роль интерферона-γ в развитии ревматоидного артрита, в частности, установлено повышение содержания интерферона-γ в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных.

Все вышеизложенное указывает на целесообразность применения для лечения ревматоидного артрита препаратов, нейтрализующих биологические эффекты интерферона-γ. Исследований в этом направлении выполнено немного. Я.А.Сигидин и соавт. (1997, 2001) изучали возможность лечения ревматоидного артрита препаратом, содержащим поликлональные антитела

к интерферону-γ. Полученные положительные терапевтические результаты были сопоставлены с результатами лечения антителами к фактору некроза опухоли-α, а к концу периода наблюдения, к 28 дню, общая частота улучшений среди больных, лечившихся антителами к интерферону-γ, была даже выше по сравнению с группой больных, лечившихся антителами к фактору некроза опухоли-α. Положительные результаты лечения больных ревматоидным артритом антителами к интерферону-γ объясняются ингибированием его биологических эффектов (они указаны выше) и в целом иммунодепрессантным и противовоспалительным действием.

В настоящее время за рубежом создан препарат фонтолизумаб, содержащий моноклональные гуманизированные антитела к интерферону-γ. Показан хороший лечебный эффект этого препарата при болезни Крона (Hommes и соавт., 2006). С 2006 г. проводится крупное международное исследование по применению фонтолизумаба при ревматоидном артрите. Результаты этого исследования позволят определить место и значение моноклональных человеческих антител к интерферону-γ в лечении ревматоидного артрита.

Заключая раздел о биологических модификаторах иммунного ответа, следует сказать, что внедрение этой группы препаратов в клиническую практику является одним из наиболее важных достижений и перспективных направлений в лечении ревматоидного артрита. Применение этой группы препаратов в комбинации с метотрексатом позволяет быстрее улучшить состояние больного, замедлить прогрессирование эрозивно-деструктивного процесса в суставах и, вероятно, сможет улучшить отдаленный прогноз у больных ревматоидным артритом.

Важнейшим показателем, характеризующим эффективность базисных болезньмодифицирующих препаратов, является их способность предотвращать или задерживать прогрессирование деструктивных изменений суставов **(табл. 67.35)**.

Лечение ревматоидного артрита циклофероном

Циклоферон (меглумина акридонацетат) — аналог растительного алкалоида Citrus grandis, низкомолекулярный индуктор синтеза интерферонов-α, β, γ с широким спектром биологических эффектов

Таблица 67.35. Влияние базисных препаратов на деструктивные суставные изменения у больных ревматоидным артритом (Н.А.Шостак, 2007, с дополнениями)

Базисные препараты	Симптоматическое противовоспалительное действие	Предотвращение или задержка прогрессирования деструкции суставов
Метотрексат	А	А
Лефлуномид	А	А
Сульфасалазин	А	А
Гидроксихлорохин, хлорохин	А	Не предотвращает
Соли золота	А	А
Азатиоприн (имуран)	А	С
Циклоспорин А (сандиммун-неорал)	С	С
Инфликсимаб (ремикейд)	А	А
Адалимумаб	А	А
Этанерцепт	А	А
Абатацепт	А	А
Ритуксимаб (мабтера)	А	А
Глюкокортикоиды (малые дозы)	А	А

Примечание: А – высококачественный метаанализ, систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты могут быть распространены на соответствующую популяцию; С – когортное исследование или случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки, результаты могут быть распространены на соответствующую популяцию; РКИ с очень низким риском или невысоким риском систематической ошибки, результаты не могут быть распространены на соответствующую популяцию.

https://t.me/medknigi

(противовирусным, противовоспалительным, иммуномодулирующим действием).

Выпускается в ампулах по 2 мл для внутримышечных и внутривенных инъекций, в таблетках для приема внутрь, а также в виде линимента для местного применения накожно и интравагинально (при лабиальном и генитальном герпесе).

Применение циклоферона в комплексной терапии ревматоидного артрита аргументируется следующими *механизмами действия* препарата:

- нормализация баланса между субпопуляциями Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-супрессоров;
- подавление аутоиммунного воспалительного процесса.

Лечение ревматоидного артрита циклофероном является вспомогательным и проводится на фоне применения базисных противовоспалительных средств. Антагонистических взаимодействий между циклофероном и базисными противовоспалительными средствами не установлено.

А.М.Лила (2000) рекомендует следующую *методику применения циклоферона* при ревматоидном артрите: 2 мл вводить внутримышечно в 1, 2, 4, 6, 8 день лечения (таким образом, всего 5 инъекций), повторный курс проводится через 10-14 дней. Переносимость препарата хорошая, однако возможны аллергические реакции. Противопоказаниями к лечению циклофероном являются гиперчувствительность, декомпенсированный цирроз печени, беременность, лактация.

Согласно инструкции, циклоферон можно применять также для лечения дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, системных заболеваний соединительной ткани, вирусных заболеваний, в том числе хронического вирусного гепатита.

Следует отметить, что лечение ревматоидного артрита циклофероном широкого распространения не получило в силу сравнительно небольшой эффективности и отсутствия достаточной доказательной базы. Перед лечением циклофероном целесообразно исследовать состояние иммунной системы и удостовериться в наличии дисбаланса Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-супрессоров.

Комбинированная терапия базисными препаратами

Комбинированное применение базисных противовоспалительных препаратов в лечении ревматоидного артрита представляется актуальным и обоснованным, исходя из двух основных положений: во-первых, комбинирование базисных препаратов может повысить эффективность лечения больных ревматоидным артритом, во-вторых, уменьшается вероятность развития и выраженность токсических эффектов лекарственных средств.

Комбинированная терапия ревматоидного артрита базисными препаратами проводится по одной из следующих схем:

- первоначальная монотерапия с последующим назначением дополнительно еще одного или даже двух базисных противовоспалительных препаратов (в течение 8-12 недель) при сохранении активности патологического процесса (step-up);
- изначальная комбинированная терапия с последующим переводом на монотерапию (через 3-12 мес.) при подавлении активности патологического процесса (step-down);
- постоянная комбинированная терапия.

Разумеется, применяться должны такие комбинации, в которых точки приложения базисных средств оказываются разными, что создает возможность одновременного воздействия на разные звенья патогенеза. Основным препаратом при комбинированном лечении является метотрексат — «золотой стандарт» лечения ревматоидного артрита. Метотрексат входит практически во все варианты комбинированной терапии РА.

В настоящее время проведено изучение с позиций доказательной медицины ряда различных комбинаций базисных противовоспалительных средств в лечении ревматоидного артрита. Полученные данные несомненно представляют практический интерес, хотя довольно противоречивы. Далее будут представлены результаты лишь некоторых исследований, показавших положительный эффект отдельных комбинаций базисных противовоспалительных средств.

Tugwell и соавт. (1995) установили, что при недостаточном эффекте метотрексата у больных тяжелым ревматоидным артритом добавление малых доз циклоспорина А приводит к клиническому улучшению. Такая же закономерность прослеживается при комбинированном лечении метотрексатом и циклоспорином А больных, у которых монотерапия сульфасалазином оказалась неэффективной (Ferracidio и соавт., 2002). Gerards и соавт. (2003) установили, что комбинированная терапия метотрексатом и циклоспорином А превосходит по эффективности монотерапию циклоспорином А и даже менее токсична за счет уменьшения дозы циклоспорина А. Таким образом, приведенные выше исследования подтвердили эффективность комбинированного применения метотрексата и циклоспорина А по сравнению с монотерапией любым из этих препаратов или

https://t.me/medknigi

сульфасалазином.

Включение глюкокортикостероидов в схему комбинированной терапии значительно увиличивает эффективность. Mottonen и соавт. (1999), Korpela и соавт. (2004), Puolakka и соавт. (2004) показали, что лечение больных ранним ревматоидным артритом комбинацией метотрексата, сульфасалазина, гидроксихлорохина, преднизолона (<10 мг в сутки) превосходит по эффективности монотерапию метотрексатом или сульфасалазином, причем эти различия сохраняются в течение 5 лет, при этом снижается риск инвалидности.

Я.А.Сигидин и Г.Н.Жуковская (1990) сопоставили эффективность лечения препаратом золота для приема внутрь ауранофином, метотрексатом и их комбинацией и установили, что комбинированное применение указанных препаратов приводило к более раннему развитию клинического улучшения, однако в последующем эти различия, к сожалению, сглаживались. Rau (1999), Lehman и соавт. (2005) показали высокую эффективность комбинированного лечения больных ревматоидным артритом метотрексатом и солями золота.

Calguneri и соавт. (1999) изучали эффективность лечения больных ранним ревматоидным артритом комбинацией метотрексата, гидроксихлорохина и сульфасалазина. Длительность лечения составила 2 года. Авторы установили, что комбинированное лечение тремя вышеназванными препаратами значительно более эффективно по сравнению с лечением двумя или одним из указанных лекарственных средств.

Tiliakos (1986) в рандомизированном исследовании доказал наибольшую эффективность и хорошую переносимость сочетанной терапии низкими дозами цитостатических препаратов с аминохинолиновыми соединениями (метотрексат 5 мг в неделю, циклофосфамид 25 мг в сутки и плаквенил 400 мг в сутки) у больных ревматоидным артритом, не поддающихся лечению препаратами золота и D-пеницилламином.

В различных литературных источниках сообщается о следующих *возможных комбинациях базисных средств* при ревматоидном артрите:

- азатиоприн 100 мг в сутки + сульфасалазин 1,5 г в течение 12 месяцев;
- препарат золота миокризин 50 мг в неделю (в настоящее время применяется редко) + плаквенил 400 мг в сутки;
- метотрексат 7,5 мг в неделю + миокризин 50-75 мг в неделю;
- азатиоприн 100 мг в сутки + циклофосфамид 50 мг в сутки + плаквенил 300 мг в сутки (следует отметить, что комбинация оказалась эффективной, но очень токсичной);
- сульфасалазин 2,0 г в сутки + D-пеницилламин 450 мг в сутки.

Вместе с тем следует отметить, что не все комбинации базисных противовоспалительных средств, применявшиеся в предыдущие годы, оказались эффективными. Н.Ф.Сорока и В.Е.Ягур (2000), Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина (2001) к числу комбинаций, не оправдавших больших надежд, относят следующие комбинации базисных противовоспалительных средств:

- метотрексат + азатиоприн;
- метотрексат + сульфасалазин;
- D-пеницилламин + аминохинолиновые препараты;
- D-пеницилламин + препараты золота.

В настоящее время большое внимание уделяется комбинированному применению базисных противовоспалительных средств, внедренных в последние годы: комбинации метотрексата и лефлуномида, комбинации метотрексата или лефлуномида с биологическими модификаторами иммунного ответа.

Kremer и соавт. (2000) провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по изучению эффективности *комбинированного лечения метотрексатом и лефлуномидом* 263 больных ревматоидным артритом в течение 24 недель. Авторы установили, что комбинация лефлуномида и метотрексата была достоверно более эффективна по сравнению с комбинацией метотрексата с плацебо (при комбинации лефлуномида и метотрексата количество больных с улучшением по критерию ACR 20% было в 2,2 раза больше, чем при комбинации метотрексата с плацебо, а по критериям ACR 50% и ACR 70% — в 4.3 раза). Комбинация лефлуномида с метотрексатом также достоверно снижала значение индекса нетрудоспособности больных по сравнению с монотерапией метотрексатом. Сходные результаты были получены также в исследовании Cohen и соавт. (2002), посвященном изучению эффективности комбинированной терапии метотрексатом и лефлуномидом.

В настоящее время сформировалась обширная доказательная база в отношении эффективности *комбинированной терапии метотрексатом и инфликсимабом* — химерным моноклональным антителом к фактору некроза опухоли-α (Kavanaugh и соавт., 1996; Lipsky и соавт., 2000; St.Clalir и соавт., 2004; метаанализ Brumenauer и соавт., 2004 и др.). Установлено, что комбинированная терапия метотрексатом и инфликсимабом высокоэффективна при ревматоидном артрите, в том числе и у больных с ранней формой заболевания, позволяет улучшить ближайший (значительное уменьшение болевого синдрома, выраженное торможение

https://t.me/medknigi

прогрессирования деструктивных изменений в пораженных суставах) и отдаленный (снижение риска утраты трудоспособности, инвалидизации и преждевременной смерти) прогноз.

Установлено также, что *комбинированная терапия метотрексатом и адалимумабом* (человеческим моноклональным антителом к фактору некроза опухоли-α) существенно превосходит монотерапию метотрексатом как в отношении подавления клинической и лабораторной активности, так и в отношении замедления прогрессирования деструкции пораженных суставов (Reystone и соавт., 2004; Weinblatt и соавт., 2003; Breedveld и соавт., 2004 и др.).

Комбинированная терапия ревматоидного артрита *метотрексатом и этанерцептом* – растворимым рецептором р75 к фактору некроза опухоли-α в сочетании с IgG1 приводит к быстрому и стойкому улучшению клинических и лабораторных проявлений ревматоидного артрита и замедлению прогрессирования деструкции суставов по данным рентгенологического исследования (Weinblatt и соавт., 1999; Bathon и соавт., 2000; Klareskag и соавт., 2004; Cohen и соавт., 2004 и др.).

Е.Л.Насонов (2005), резюмируя обзор, посвященный комбинированному лечению ревматоидного артрита метотрексатом и ингибиторами фактора некроза опухоли-α, делает следующие выводы:

- указанная комбинированная терапия является высокоэффективным методом лечения ревматоидного артрита, что подтверждается положительной динамикой индекса DAS, критериев ACR, замедлением прогрессирования деструктивного процесса в суставах, улучшением физической активности;
- комбинированная терапия метотрексатом и ингибиторами фактора некроза опухоли-α (в первую очередь инфликсимабом) обоснованна на ранней стадии развития ревматоидного артрита.

Установлена также эффективность комбинированного лечения ревматоидного артрита метотрексатом и другими биологическими модификаторами иммунного ответа: тоцилизумабом – препаратом, представляющим собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6 (Maini и соавт., 2003), анакинрой – рецепторным антагонистом интерлейкина-1 (Cohen и соавт., 2002, 2004), абатацептом – препаратом, блокирующим активацию Т-лимфоцитов (Kremer и соавт., 2004; Moreland и соавт., 2004; Westhovens и соавт., 2005 и др.); ритуксимабом – препаратом, представляющим собой химерные моноклональные антитела против антигена С20 В-лимфоцитов (Emery и соавт., 2005; Edwards и соавт., 2004 и др.).

Комбинированная терапия метотрексатом и вышеназванными биологическими модификаторами иммунного ответа превосходит по эффективности монотерапию метотрексатом как при раннем, так и при длительно существующем ревматоидном артрите, подавляет прогрессирование деструкции суставов.

Большой практический интерес представляют собой исследования, посвященные изучению эффективности и целесообразности комбинированной терапии лефлуномидом и инфликсимабом (Hansen и соавт., 2004; Godinho и соавт., 2004; Ortiz и соавт., 2004; Patel и соавт., 2001; Flendrie и соавт., 2005 и др.). Результаты этих исследований позволили сделать следующие выводы:

- комбинированное лечение лефлуномидом и инфликсимабом высокоэффективно, отличается хорошей переносимостью (по сути, переносимость комбинированной терапии лефлуномидом и инфликсимабом не отличается от переносимости монотерапии лефлуномидом);
- комбинированная терапия лефлуномидом и инфликсимабом наиболее целесообразна тем больным ревматоидным артритом, у которых монотерапия лефлуномидом и другими базисными противовоспалительными средствами, а также комбинированная терапия метотрексатом и инфликсимабом не дает достаточного эффекта;
- комбинированная терапия лефлуномидом и инфликсимабом целесообразна также при быстром прогрессировании деструктивных изменений в пораженных суставах.

На основании анализа результатов исследований, посвященных комбинированной терапии лефлуномидом и ингибиторами фактора некроза опухоли, а также с учетом результатов совещания экспертов по этой проблеме (2004), Kalden J.R. и соавт. (2005) сделали ряд выводов о комбинированной терапии лефлуномидом:

1. Комбинированная терапия лефлуномидом, инфликсимабом и другими генно-инженерными биологическими препаратами хорошо переносится и рекомендуется пациентам, не отвечающим на монотерапию базисными противовоспалительными средствами, или при быстром прогрессировании костной деструкции.
2. Необходим тщательный мониторинг комбинированной терапии в связи с возможным увеличением частоты побочных явлений.
3. При комбинированной терапии лефлуномидом и ингибиторами фактора некроза опухоли-α следует соблюдать следующие правила:

- не использовать насыщающую дозу лефлуномида (100 мг в сутки в течение 3 дней);
- не назначать лефлуномид и ингибитор фактора некроза опухоли-α одновременно;
- при низком риске развития побочных эффектов лефлуномид используют в дозе 20 мг/сут;
- при риске развития побочных эффектов или при назначении лефлуномида на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли-α лечение следует начинать с дозы 10 мг в сутки с последующим увеличением дозы в течение 2-3 месяцев до 25 мг в сутки.

В **табл. 67.36** и на **рис. 67.5** и **67.6** представлены эффективные комбинации базисных противовоспалительных средств при ревматоидном артрите.

Заключая раздел, посвященный комбинированному применению базисных противовоспалительных средств при ревматоидном артрите, необходимо обратить внимание на следующие положения:

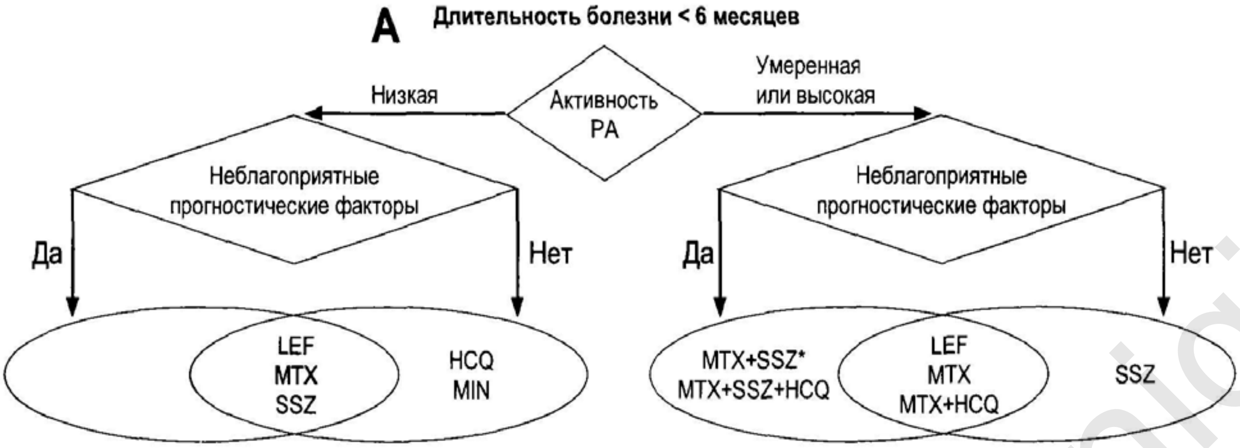
- лечение ревматоидного артрита комбинированным применением базисных средств, как правило, начинается при тяжелом течении заболевания, а при умеренной активности воспалительного процесса – с монотерапии с последующим переходом на комбинированную базисную терапию при недостаточной эффективности первоначальной монотерапии;
- на ранних стадиях ревматоидного артрита лучше применять комбинированную базисную терапию – она эффективнее, чем монотерапия любым базисным препаратом (Н.А.Шостак и соавт., 2007),

Таблица 67.36. Эффективные комбинации базисных противовоспалительных препаратов при ревматоидном артрите (Е.Л.Насонов, 2008, с дополнениями)

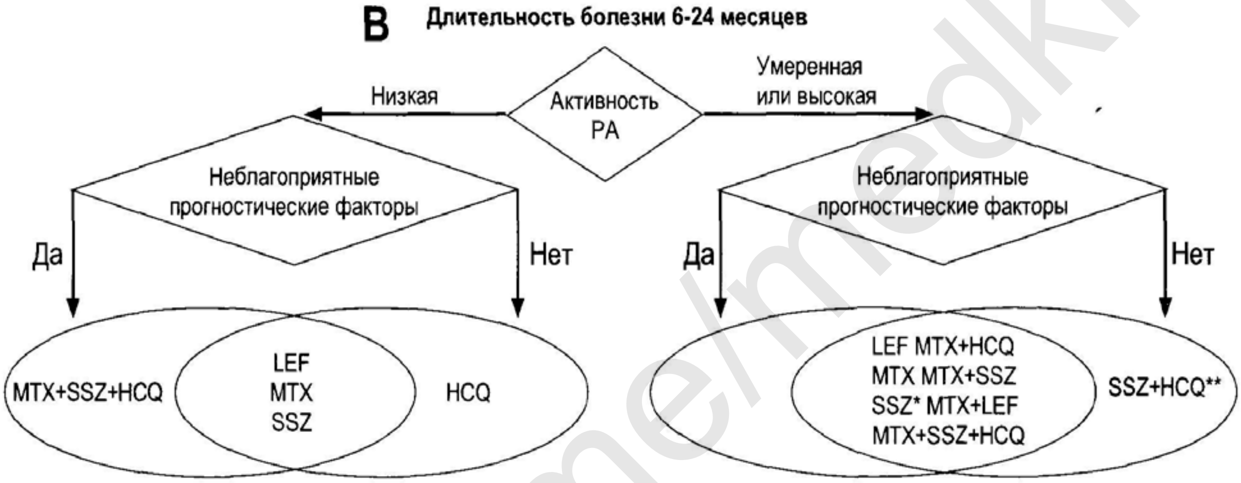
Комбинации базисных средств	Влияние на:		
	клиническую симптоматику	функцию суставов	рентгенологическое прогрессирование
Одновременные комбинации			
Метотрексат + сульфасалазин	+	+	–
Метотрексат + гидроксихлорохин	+	+	–
Метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин	+	+	–
Метотрексат + лефлуномид	+	+	+
Метотрексат + инфликсимаб	+	+	+
Метотрексат + анакинра	+	+	+
Последовательные комбинации			
Метотрексат + этанерцепт	+	+	–
Метотрексат + адалимумаб	+	+	+
Метотрексат + тоцилизумаб	+	+	+
Метотрексат + абатацепт	+	+	+
Метотрексат + ритуксимаб	+	+	+
Метотрексат + инфликсимаб	+	+	+
Метотрексат + лефлуномид	+	+	+
Циклоспорин А + гидроксихлорохин	+	+	–
Циклоспорин А + метотрексат	+	+	–
Метотрексат + сульфасалазин	+	+	–
Метотрексат + гидроксихлорохин	+	+	–
Метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин	+	+	+
Лефлуномид + инфликсимаб	+	+	+

Примечание: + положительное влияние; – отсутствие влияния.

https://t.me/medknigi



* Рекомендуется только больным с высокой активностью РА и неблагоприятными прогностическими факторами



* Рекомендуется только больным с умеренной активностью РА независимо от прогноза и больным с высокой активностью без неблагоприятных прогностических факторов

** Рекомендуется только больным с высокой активностью без неблагоприятных прогностических факторов



* Рекомендуется только больным с умеренной активностью РА независимо от прогноза и больным с высокой активностью без неблагоприятных прогностических факторов.

** Рекомендуется только больным с высокой активностью без неблагоприятных прогностических факторов.

Рис. 67.5. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2008) по применению БПВП у больных РА, не получавших подобные средства. HCQ – гидроксихлорохин, LEF – лефлуномид, MTX – метотрексат, SSZ – сульфасалазин, MIN – миноциклин.

https://t.me/medknigi

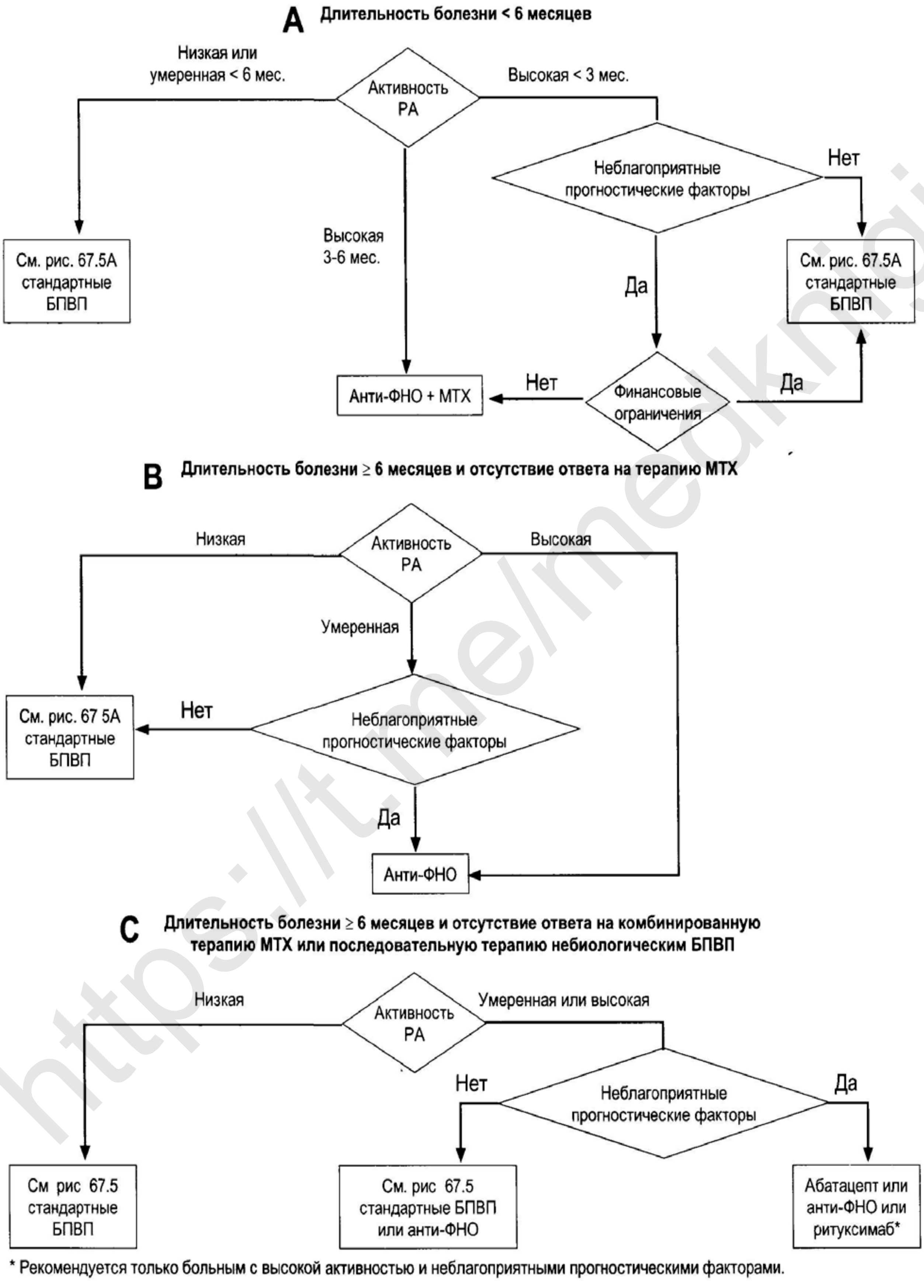


Рис. 67.6. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2008) по применению биологических препаратов у больных РА.

https://t.me/medknigi

при этом обязательным компонентом комбинированной терапии должен быть метотрексат;
- при проведении комбинированной терапии требуется более тщательный мониторинг возможных токсических реакций, чем при монотерапии;
- при комбинированной терапии обычно используются рекомендуемые среднетерапевтические дозы базисных препаратов, но необходимо также обязательно учитывать индивидуальные особенности пациента и течение ревматоидного артрита.

Итоговые рекомендации EULAR по ведению больных РА с использованием синтетических и биологических болезнь-модифицирующих препаратов

1. Лечение синтетическими базисными противовоспалительными препаратами должно начинаться сразу, как только установлен диагноз ревматоидного артрита.
2. Целью лечения должно быть как можно более быстрое достижение ремиссии или низкой активности болезни у каждого пациента; если эта цель не достигается, следует корригировать лечение путем частого (каждые 1-3 месяца) и тщательного мониторинга.
3. Метотрексат должен быть частью первоначальной стратегической схемы лечения у больных активным ревматоидным артритом.
4. Если метотрексат противопоказан или имеется его непереносимость, следующие болезньмодифицирующие антиревматические препараты должны обсуждаться как часть первоначальной лечебной стратегии: лефлуномид, сульфасалазин и соли золота (в инъекциях).
5. Для пациентов, не получавших болезньмодифицирующих противоревматических препаратов, независимо от приема глюкокортикоидов, рекомендуется монотерапия болезнь-модифицирующими антиревматическими средствами (БМАРС), а не комбинированная терапия.
6. Глюкокортикоиды, добавленные в низких или умеренных дозах к синтетическим болезньмодифицирующим препаратам, могут быть полезны в качестве первоначального кратковременного метода терапии, однако с наступлением клинического улучшения их дозы следует снижать как можно быстрее.
7. Если после первоначального лечения болезньмодифицирующим противоревматическим препаратом цель лечения не достигнута, то при наличии неблагоприятных прогностических факторов (ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному полипептиду в сыворотке крови, раннее появление эрозий, быстрое прогрессирование и высокая активность болезни) следует обсудить добавление болезньмодифицирующих генно-инженерных биологических препаратов; при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов — переключиться на другой синтетический болезньмодифицирующий антиревматический препарат.
8. Больным, недостаточно отвечающим на метотрексат и/или другие синтетические болезньмодифицирующие антиревматические препараты с применением или без применения глюкокортикостероидов, следует назначить биологические болезньмодифицирующие противоревматические препараты. Текущая практика состоит в назначении ингибитора фактора некроза опухоли-α (адалимумаба, цертолизумаба, этанерцепта, голимумаба, инфликсимаба), который должен комбинироваться с метотрексатом.
9. При неудаче терапии первым ингибитором фактора некроза опухоли-α больному ревматоидным артритом должен быть назначен второй ингибитор фактора некроза опухоли-α — абатацепт, ритуксимаб или тоцилизумаб.
10. При рефрактерном тяжелом ревматоидном артрите или при наличии противопоказаний к биологическим агентам или вышеназванным синтетическим болезньмодифицирующим средствам может обсуждаться назначение следующих препаратов в монотерапии или в комбинации с вышеуказанными средствами: азатиоприн, циклоспорин А (или, в виде исключения, циклофосфамид).
11. Интенсивная медикаментозная стратегия (обычно речь идет о сочетании ингибитора фактора некроза опухоли-α и метотрексата) должна обсуждаться у каждого больного ревматоидным артритом с наличием неблагоприятных прогностических факторов.
12. Если больной находится в состоянии продолжающейся ремиссии, после постепенного снижения дозы глюкокортикоидов можно обсудить постепенное уменьшение дозы биологических болезньмодифицирующих средств, особенно при проведении комбинированной терапии с применением синтетических болезньмодифицирующих препаратов.
13. В случае непрерывной долговременной ремиссии необходимо обсудить длительную титрацию дозы синтетических болезньмодифицирующих средств, в решении этой задачи участвуют врач и пациент.

14. У пациентов с наличием неблагоприятных прогностических факторов и отсутствием эффекта от болезньмодифицирующих препаратов может обсуждаться комбинированная терапия метотрексатом и биологическими агентами.
15. Наряду с активностью заболевания необходимо рассматривать и учитывать также прогрессирование структурных повреждений, сопутствующие заболевания и безопасность лечения.

Алгоритм лечения больных РА синтетическими и биологическими болезньмодифицирующими противоревматическими препаратами Американской коллегии ревматологов (2008) представлен на **рис. 67.7** (с. 1138).

Препараты системной энзимотерапии

Системная энзимотерапия — метод лечения с помощью вводимых перорально энзимов растительного происхождения, воздействующих на основные патофизиологические процессы — была впервые предложена в 1954 г. М.Вольфом и К.Рансбергом

Энзимы, входящие в состав препаратов системной энзимотерапии, в процессе всасывания в кишечнике связываются со специфическими для них антипротеазами, преимущественно с α_2-макроглобулином, и остаются достаточно защищенными от распознавания иммунной системой, не проявляя антигенных свойств даже при длительном применении. Ферментативная активность протеиназ при этом необратимо не подавляется.

Системная энзимотерапия применяется в ревматологии (комплексная терапия ревматоидного артрита, ювенильного артрита, болезни Бехтерева, системной красной волчанки, реактивного артрита) в связи с присущими ей механизмами действия (А.М.Лила, 2000; В.И.Кулаков и соавт., 2001; Г.Р.Мовисян и Н.Н.Кузьмина, 2007):

- увеличение гидролитической активности крови, что ведет к увеличению клиренса иммунных комплексов в результате повышения их фрагментации; одновременно расщепляются иммунные комплексы, фиксированные в воспаленных тканях;
- уменьшение инфильтрации интерстициального пространства белками плазмы и увеличение элиминации белкового детрита и депозитов фибрина в зоне воспаления; в итоге улучшается микроциркуляция в зоне повреждения и уменьшается локальный отек;
- регулирующее (нормализующее) влияние на компоненты системы комплемента и адгезивные молекулы, что способствует уменьшению выраженности воспалительного процесса;
- подавление экспрессии рецепторов провоспалительных цитокинов на мембране «клетокмишеней», что противодействует реализации воспалительного эффекта цитокинов;
- регулирующее (иммуномодулирующее) влияние на субпопуляции Т-лимфоцитов и показатели гуморального иммунитета (В-лимфоциты, уровень иммуноглобулинов в крови);
- фибринолитическое действие.

К препаратам системной энзимотерапии относятся *вобэнзим* и *флогэнзим*. Состав этих лекарственных средств представлен в **табл. 67.37.**

Вобэнзим и флогэнзим выпускаются в виде таблеток, покрытых оболочкой, растворимой в кишечнике. Основными показаниями к системной энзимотерапии при ревматоидном артрите являются (А.М.Лила, 2000; В.И.Кулаков и соавт., 2001):

- высокая активность ревматоидного артрита, быстро прогрессирующий вариант течения;

Таблица 67.37. Состав препаратов системной энзимотерапии вобэнзима и флогэнзима

Состав	Содержание ингредиентов в 1 таблетке	
	Вобэнзим	Флогэнзим
Панкреатин	345 прот. Евр. Фарм. – ЕД	
Папаин	90 F.IP – ЕД	
Бромелаин	225 F.IP - ЕД	450 F.IP - ЕД
Липаза	34 F.IP - ЕД	
Амилаза	50 F.IP - ЕД	
Трипсин	360 F.IP - ЕД	1440 F.IP - ЕД
Химотрипсин	300 F.IP - ЕД	
Рутозид (рутин)	50 мг	100 мг

https://t.me/medknigi

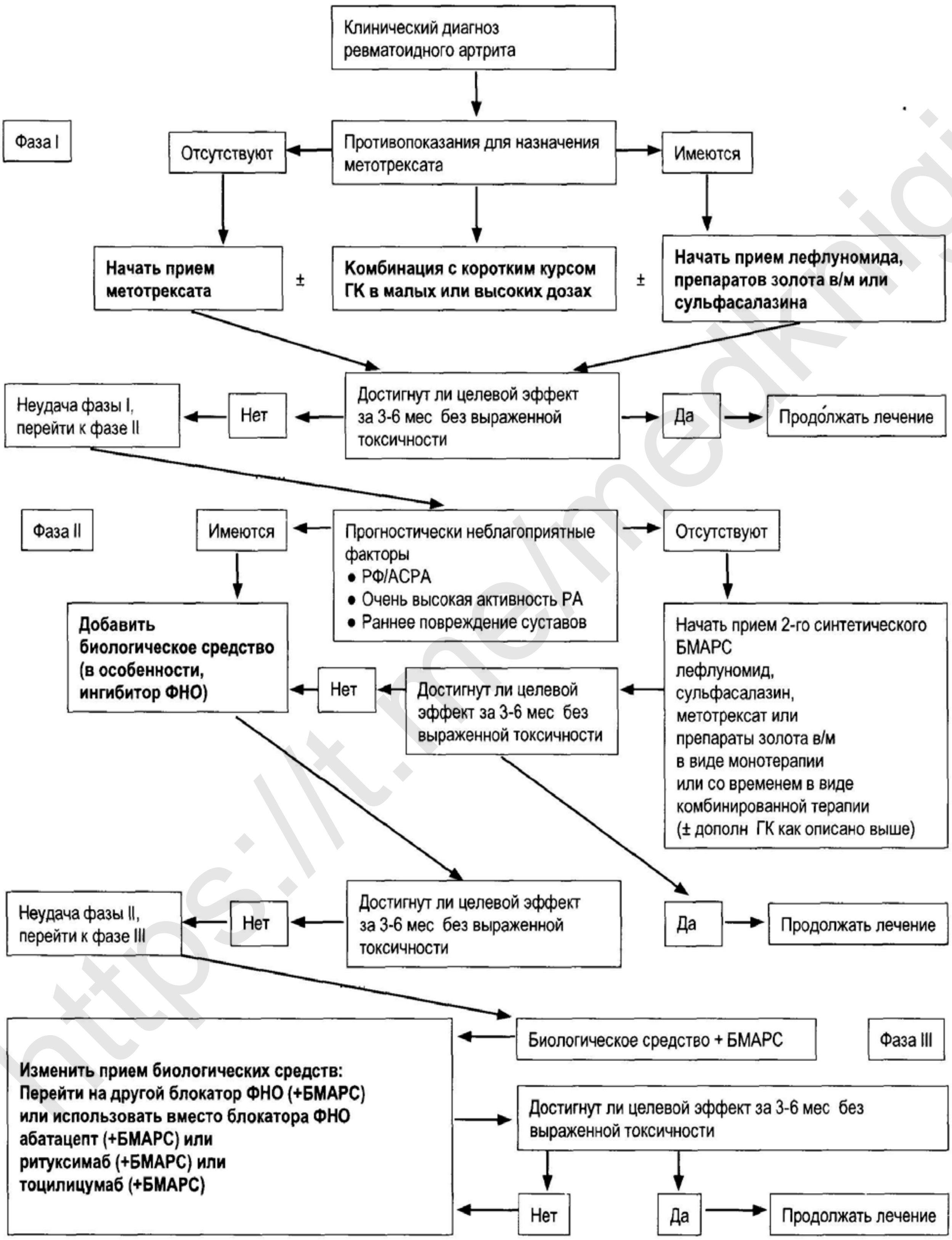


Рис. 67.7. Алгоритм назначения лекарственных средств при РА.

https://t.me/medknigi

- резистентная к терапии форма ревматоидного артрита;
- множественные висцеральные поражения;
- с целью снижения дозы применяемых НПВП, глюкокортикостероидов, а также базисных противовоспалительных препаратов – цитостатиков при плохой их переносимости;
- недостаточная эффективность базисных противовоспалительных средств (добавление к лечению препаратов системной энзимотерапии увеличивает их эффективность);
- как вариант монотерапии больных ревматоидным артритом, имеющих противопоказания к иммуносупрессивной терапии в связи с существующими изменениями периферической крови (тяжелый анемический синдром, цитопения различной степени выраженности), или при индивидуальной непереносимости любых базисных противовоспалительных средств.

Методика применения препаратов системной энзимотерапии

Препараты системной энзимотерапии (вобэнзим, флогэнзим) назначаются обычно на фоне применения средств базисной терапии, драже принимают натощак, не менее чем за 30-40 минут до еды или через 2 часа после приема пищи, запивая 200-250 мл воды.

При средней и высокой активности ревматоидного артрита *вобэнзим* назначается в дозе 10 таблеток 3 раза в день в течение 2 недель, затем доза снижается до 7 таблеток 3 раза в день, и в этой дозе лечение длится 2 недели, затем переходят на прием поддерживающей дозы – 5 таблеток 3 раза в день в течение 1-2 месяцев (иногда до 3-6 месяцев и даже дольше).

При снижении активности иммуновоспалительного процесса и стабилизации клинической картины целесообразно назначать *флогэнзим* в дозе 2 драже 3 раза в день длительно (от 6 до 12 месяцев и дольше).

А.М.Лила (2001) указывает на высокую эффективность комбинированного применения вобэнзима и метотрексата у больных ревматоидным артритом, а также отмечает, что применение вобэнзима позволило снизить дозу цитостатиков или глюкокортикостероидов на 30-50%. Включение препаратов системной энзимной терапии в комплексное лечение больных ревматоидным артритом способствует стабилизации течения заболевания и его более длительной ремиссии.

Препараты системной энзимотерапии переносятся хорошо, в редких случаях бывают кожные аллергические реакции.

Противопоказаниями к лечению вобэнзимом и флогэнзимом являются индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препаратов и тяжелые нарушения системы свертывания крови.

Оценка эффективности базисных препаратов при ревматоидном артрите

Как указывалось ранее, основой лечения ревматоидного артрита является применение базисных противовоспалительных препаратов, модифицирующих течение заболевания, и нестероидных противовоспалительных средств. Большую роль играет внутрисуставное введение глюкокортикостероидов и других лекарственных препаратов (об этом см. с. 1140).

Для суждения о правильности проводимого лечения, необходимости замены или комбинации базисных препаратов следует регулярно оценивать эффективность терапии и проводить мониторинг возможной токсичности лекарственных средств.

Эффективность лечения оценивается на основании следующих стандартизованных индексов:
- динамика индекса DAS 28 (оценка индекса DAS проводится каждые 3 месяца);
- критерии улучшения Американской коллегии ревматологов;
- функциональная способность пациента HAQ (Health Assesment Questionnaire – опросник состояния здоровья) – анализируется каждые 6 месяцев;
- прогрессирование деструкции суставов по дан-

Таблица 67.38. Критерии эффективности лечения ревматоидного артрита по динамике индекса DAS28 (цит.: Е.Л.Насонов, Д.Е.Каратеев, Р.М.Балабанова, 2008)

DAS 28 до начала лечения	Уменьшение DAS 28 по сравнению с исходными значениями		
	>3,2	От 0,6 до 1,2	<0,6
<3,2	Хороший эффект	Умеренный эффект	Нет эффекта
От 3,2 до 5,1	Умеренный эффект	Умеренный эффект	Нет эффекта
>3,1	Умеренный эффект	Нет эффекта	Нет эффекта

https://t.me/medknigi

ным рентгенографии с использованием методов Шарпа или Ларсена (анализ проводится ежегодно).

В **табл. 67.38** (с. 1139) представлены критерии эффективности лечения ревматоидного артрита по динамике индекса DAS 28, а в **табл. 67.39** – критерии улучшения Американской коллегии ревматологов.

Важнейшей целью лечения ревматоидного артрита является достижение ремиссии и как можно более продолжительное ее поддержание.

Американская коллегия ревматологов приводит *критерии ремиссии при ревматоидном артрите* (Pinals и соавт., 1981; Fransen и соавт, 2004, **табл. 67.40**).

Внутрисуставное введение лекарственных препаратов и локальная терапия

Внутрисуставное введение лекарственных препаратов занимает существенное место в комплексной терапии ревматоидного артрита и применяется прежде всего у тех больных, у которых локальный активный воспалительный процесс выступает на первый план, и особенно, когда он ограничивается воспалением одного или нескольких суставов. Нередко даже при выраженном системном воспалении все-таки удается выделить наиболее пораженные суставы, введение в которые лекарственных препаратов вызывает значительное улучшение состояния больного. Внутрисуставное введение лекарственных средств имеет определенные достоинства:

- большая целенаправленность действия, в том время как системная терапия оказывает одинаковое воздействие на все пораженные суставы;
- уменьшение потребности в препаратах системного действия;
- большая биодоступность лекарственного препарата по отношению к воспаленному суставу, в который введен препарат, по сравнению с другими суставами;
- уменьшение отрицательных взаимодействий и побочных эффектов лекарственных средств.

Для внутрисуставного введения при ревматоидном артрите используются глюкокортикостероидные препараты, средства базисной терапии – цитостатики, ингибиторы протеолитических ферментов, орготеин, димексид, соматостатин, радиоизотопы, фолиевая кислота (в настоящее время введение радиоизотопов или осмиевой кислоты с целью так называемой лекарственной синовэктомии практически не проводится).

Внутрисуставное введение глюкокортикостероидов

Глюкокортикостероиды вводят внутрисуставно чаще других препаратов. Это объясняется тем, что они обладают быстрым, выраженным и довольно продолжительным эффектом. К тому же при применении глюкокортикостероидов внутрисуставно не развиваются системные побочные эффекты этих препаратов.

Основными *показаниями для внутрисуставного введения глюкокортикостероидов* при ревматоидном артрите являются:

- выраженные воспалительно-экссудативные явления в одном или нескольких (2-3) суставах (моно-, олигоартрит);
- преимущественное поражение 1-2 суставов у больных с хорошо контролируемым течением заболевания;
- отсутствие положительной динамики (т.е. про-

Таблица 67.39. Критерии улучшения при ревматоидном артрите Американской коллегии ревматологов (ACR) (Felson и соавт., 1993)

- Счет болезненных суставов
- Счет припухших суставов
- По крайней мере, 3 из следующих:
 - общая оценка активности (по мнению врача)
 - общая оценка активности (по мнению больного)*
 - оценка боли в суставах пациентов
 - счет индекса HAQ (опросник состояния здоровья)
 - острофазовые показатели (СОЭ, СРБ)

ACR 20, ACR 50, ACR 70 указывают на 20%, 50%, 70% (соответственно) улучшение перечисленных, по крайней мере, 5 из 7 показателей (улучшение первых двух показателей является обязательным)

Примечание: * больной оценивает активность по визуально-аналоговой шкале, крайние точки которой соответствуют «полному отсутствию активности» или «максимальной активности».

https://t.me/medknigi

должающиеся явления выраженного артрита в нескольких суставах), несмотря на применение НПВП и базисных противовоспалительных средств;
- начальные признаки развития контрактуры (или длительность их не более 10-12 месяцев) в пораженном суставе;
- в качестве временного паллиативного метода при противопоказаниях к препаратам базисной терапии или НПВП или их непереносимости;
- обострение воспалительного процесса в пораженных суставах после различных врачебных манипуляций и в процессе ортопедохирургического лечения;
- с целью улучшения течения периода реабилитации и облегчения занятий лечебной физкультурой;
- в качестве предоперационной подготовки перед ортопедохирургическим лечением;
- ревматоидный бурсит.

Глюкокортикостероидные препараты можно подразделить на 3 группы в зависимости от продолжительности их действия:
- препараты длительного действия – дипроспан и флостерон;
- препараты средней длительности действия – депо-медрол и кеналог;
- препарат короткого действия – гидрокортизона ацетат.

Дозы вводимых в сустав глюкокортикоидов зависят от размера сустава (содержимое 1 ампулы препарата соответствует одной дозе). Обычно в крупные суставы (коленный, плечевой) вводится 1 полная доза препарата, в средние суставы (локтевые, голеностопные, лучезапястные) –1/2 дозы и в мелкие суставы (межфаланговые пястно- и плюснефаланговые) – 1/4-1/5 дозы.

Количество инъекций в сустав (кратность внутрисуставных инъекций) определяется выраженностью клинического эффекта предыдущей внутрисуставной инъекции. Длительно действующие препараты глюкокортикостероидов допускается вводить в один и тот же сустав не ранее, чем через 1-3 месяца после предыдущего введения, препараты средней длительности – через 2-3 недели, препараты короткого действия – через 5-7 дней.

Для внутрисуставного введения используются следующие глюкокортикостероидные препараты:
- *дипроспан* – выпускается в виде раствора для инъекций в ампулах по 1 мл; в 1 ампуле содержится 2 мг быстро всасывающегося бетаметазона динатрия фосфата и 5 мг медленно всасывающегося бетаметазона дипропионата; характерной особенностью дипроспана является особенно малая величина его кристаллов, что позволяет избежать местной воспалительной реакции в виде мелкокристаллического артрита (он развивается очень редко, может продолжаться 2-3 дня) и атрофии кожи и подкожной клетчатки. В крупные суставы (коленные, голеностопные, плечевые) вводят по 1 мл, в средние (лучезапястные) – по 0,5 мл, в мелкие суставы (межфаланговые, пястнофаланговые) – по 0,25 мл. Я.И.Сигидин, Г.В.Лукина (2001) указывают, что для удобства введения содержимое одной ампулы можно растворить в нескольких миллилитрах изотонического раствора натрия хлорида или 0,25% раствора новокаина. Терапевтический эффект от внутрисуставного введения дипроспана наступает в тот же день или на следующий день и сохраняется около 17-20 дней, иногда дольше;
- *флостерон* – выпускается в виде суспензии для инъекций по 1 мл в ампуле. Состав препарата и методика его применения полностью аналогичны дипроспану;
- *кеналог* – выпускается в виде суспензии для инъекций в ампулах по 1 мл; в 1 ампуле (1мл) содержится 10 или 40 мг триамцинолона аце-

Таблица 67.40. Критерии ремиссии при ревматоидном артрите Американской коллегии ревматологов

Критерии ремиссии
1. Отсутствие недомогания
2. Отсутствие боли в суставах
3. Продолжительность утренней скованности <15 минут
4. Отсутствие болезненности в суставах при движениях
5. Отсутствие припухлости суставов
6. Нормальное СОЭ
Ремиссия считается полной, если 5 из 6 названных критериев сохраняются в течение срока более 2 месяцев.
При ремиссии ревматоидного артрита DAS28<2,8 (при расчете индекса DAS 28 учитывают количество болезненных суставов, СОЭ и оценку боли в суставах пациентом по визуально-аналоговой шкале)

тата – фторированного синтетического глюкокортикостероида. Препарат вводится в крупные суставы в дозе 20-40 мг, в средние суставы – 10 мг, в мелкие – 5 мг;

- *метилпреднизолона ацетат* – продленная форма (депо-медрол), выпускается в виде суспензии в ампулах по 1 и 2 мл; в 1 мл содержится 40 мг метилпреднизолона ацетата. Препарат вводится внутрисуставно: в крупные суставы 20-80 мг, в средние суставы – 10-40 мг, в мелкие – 4-10 мг;
- *гидрокортизона ацетат* – выпускается в виде суспензии для внутрисуставного и периартикулярного введения во флаконах по 5 мл; в 1 флаконе (5 мл) содержится гидрокортизона ацетата 125 мг и лидокаина гидрохлорида 25 мг. Препарат вводится в крупные суставы в дозе 50 мг (некоторые авторы допускают введение 100-125 мг), в средние – 25 мг, в мелкие – 5-10 мг.

Наиболее оптимальным глюкокортикостероидным препаратом для внутрисуставного введения среди вышеназванных является дипроспан.

Длительность местного терапевтического эффекта введенных внутрисуставно глюкокортикостероидов может колебаться от нескольких дней или недель до нескольких месяцев и наиболее выражена при первых введениях препарата. По мнению Я.А.Сигидина и Г.В.Лукиной (2001), частота введений глюкокортикостероидных препаратов в один и тот же сустав должна быть 1 раз в 4-6 месяцев (многие ревматологи допускают возможность введения препаратов 1 раз в 3 месяца), но при очень выраженном артрите со значительными экссудативными явлениями и сильными болями допустимы более частые инъекции – до 2 раз в месяц. При наличии в суставе воспалительного экссудата целесообразно вначале его аспирировать, многие рекомендуют после этого промыть сустав стерильным изотоническим раствором натрия хлорида до чистых промывных вод, после чего через ту же иглу ввести глюкокортикостероиды. Для предупреждения «сухости» в суставе в полость сустава можно ввести 5 мл гемодеза (И.А.Бакеева, 1988). После внутрисуставного введения глюкокортикостероидов больной должен находиться в покое 2-3 часа, что усиливает противовоспалительный эффект препарата.

Хороший эффект после однократной инъекции в сустав глюкокортикостероидов является указанием для прекращения последующих введений. Переносимость внутрисуставных инъекций глюкокортикостероидных препаратов, особенно дипроспана, обычно хорошая. В настоящее время принято считать, что введение глюкокортикостероидов в сустав не оказывает значимого отрицательного влияния на суставной хрящ. Тем не менее, Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина (2001) не рекомендуют вводить глюкокортикостероиды в тазобедренные суставы в связи с большой склонностью головок бедренных костей к деструктивно-некротическим изменениям.

К внутрисуставной глюкокортикоидной терапии существуют противопоказания, которые делятся на абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания к внутрисуставной глюкокортикостероидной терапии (Н.А.Шостак и соавт., 2007):

- инфекция системная или в области самого сустава (инфекционный артрит);
- наличие в организме пациента гнойного процесса, особенно вблизи сустава;
- гнойный артрит;
- туберкулезное поражение сустава;
- ревматоидный артрит с остеолитическим поражением суставов;
- внутрисуставной перелом с развитием вторичного артрита;
- асептический некроз в эпифизах суставных костей;
- развитие анкилоза в пораженном суставе;
- выраженные костные деструкции или некорригируемая статическая деформация сустава;
- геморрагический синдром.

Следует отметить, что недопустимо непосредственное введение глюкокортикостероидов в сухожилия и связки в связи с тем, что в подобных случаях существует возможность их разрыва, хотя бывает это редко.

Относительными противопоказаниями к внутрисуставному введению глюкокортикостероидов являются:

- резко выраженный фиброз (склероз) капсулы сустава;
- резко выраженный остеопороз суставных костей (прежде всего в области околосуставных отделов);
- резистентность больного к глюкокортикостероидным средствам;
- непереносимость глюкокортикостероидных препаратов;
- введение глюкокортикостероидов в лонное сочленение, реберно-хондральные сочленения (эти суставы лишены синовиальной оболочки);
- нестабильность пораженного сустава;
- сложный доступ к суставу;
- тяжелое общее состояние больного.

Внутрисуставное введение цитостатиков

Этот метод локальной терапии не так широко распространен, как внутрисуставное введение

https://t.me/medknigi

глюкокортикостероидов. Существуют следующие *показания к внутрисуставному введению цитостатических препаратов* (Н.А.Шостак и соавт., 2007):

- артрит без признаков деструктивных изменений костно-хрящевой ткани длительностью до 1 года, не поддающийся внутрисуставному лечению глюкокортикостероидами;
- артрит с наличием деструкции сустава в ситуации, когда противопоказано оперативное лечение;
- высокое содержание ревматоидного фактора и фагоцитов в синовиальной жидкости.

Из большого количества цитостатических препаратов внутрисуставно обычно применяют *циклофосфамид.* Количество вводимого в сустав циклофосфамида зависит от величины сустава и может колебаться от 100 до 200 мг. Обычно в крупные суставы вводят 150-200 мг. Положительный эффект наступает на 2-3 день после введения циклофосфамида и длится от 2 до 12 месяцев. На курс обычно назначают 3-5 инъекций.

Необходимо отметить точку зрения Я.А.Сигидина (2001) в отношении введения циклофосфамида в сустав. Он считает этот метод лечения заблуждением, так как циклофосфамид как препарат изначально фармакологически инертен и становится активным лишь после метаболических превращений в печени. Следовательно, однократное введение циклофосфамида в сустав не имеет, по мнению Я.А.Сигидина (2001). никаких преимуществ перед однократным его введением в мышцу или в вену. Однако многие ревматологи считают все-таки внутрисуставное введение циклофосфамида, согласно приведенным выше показаниям, эффективным лечебным мероприятием.

Внутрисуставное введение орготеина

Орготеин (пироксинорм, супероксиддисмутаза) — фермент супероксиддисмутаза — является антиоксидантом, получен из печени крупного рогатого скота; представляет собой металлопротеид (содержит цинк и медь). Выпускается в виде порошка, который перед инъекцией растворяется изотоническим раствором натрия хлорида.

В основе применения препарата при РА лежит следующее. Физическими медиаторами воспаления являются активированные радикалы кислорода (особенно супероксидный O^{2-} и гидроксидный OH^{-}), которые вырабатываются нейтрофилами и макрофагами в процессе фагоцитоза. Супероксиддисмутаза тормозит перекисное окисление липидов, а также образование свободных радикалов, в результате воспаление суставов ослабевает. Кроме того, проявляется умеренное иммунодепрессивное действие.

Орготеин вводят внутрисуставно в коленные суставы — 8 мг 1 раз в неделю, курс лечения 4-6 инъекций.

Керимов З.А. (1997) показал длительный (в течение нескольких месяцев) положительный терапевтический эффект внутрисуставного введения орготеина при ревматоидном артрите.

Внутрисуставное введение ингибиторов протеолитических ферментов

В основе внутрисуставного применения ингибиторов протеолитических ферментов при ревматоидном артрите лежат следующие *механизмы действия*:

- стабилизация лизосомальных мембран и предупреждение или уменьшение выхода из лизосом протеолитических ферментов, принимающих участие в развитии синовиита и эрозивно-деструктивных суставных поражений;
- ингибирование активности гидролитических ферментов, что способствует быстрейшему купированию синовиита.

Внутрисуставно можно вводить ингибиторы протеолитических ферментов *контрикал* 10 000 - 20 000 ЕД или *трасилол* 20 000 - 40 000 ЕД.

При получении эффекта введение можно повторить через 1-2 недели. Продолжительность курсового лечения и частота введений ингибиторов протеолитических ферментов не определены.

Внутрисуставное введение соматостатина

Имеются единичные сообщения (Bogliolo, 1993; и др.) о противовоспалительном и болеутоляющем эффектах при внутрисуставном введении соматостатина — гормона гипоталамуса, ингибирующего секрецию аденогипофизом соматотропина. Соматостатин применяется внутрисуставно 750 мкг 1 раз в 2 недели, на курс лечения 6 инъекций. Широкого применения метод не получил.

Г.П.Матвейков (1988), Н.Ф.Сорока и В.Е.Ягур (2000) предложили дифференцированную внутрисуставную лекарственную терапию, суть которой заключается в том, что вначале исследуется синовиальная жидкость (в ней определяется уровень ревматоидного фактора, активность супероксиддисмутазы — фермента, принимающего участие в антиоксидантной защите, гиалуронидазы, количество фагоцитов), после чего в зависимости от

https://t.me/medknigi

результатов исследования в сустав вводится тот или другой препарат:

- при высоком уровне ревматоидного фактора в синовиальной жидкости (признак выраженного иммунопатологического процесса) целесообразно ввести циклофосфамид, однако чаще применяют глюкокортикостероиды;
- при низкой активности супероксиддисмутазы и каталазы предпочтительнее введение в сустав орготеина – ингибитора перекисного окисления липидов;
- при высокой активности гиалуронидазы целесообразно вводить в суставы ингибиторы протеолитических ферментов трасилол, контрикал.

Во всех случаях одновременно с названными препаратами избирательного действия в сустав вводят глюкокортикостероидные препараты длительного действия (дипроспан и др.).

Следует отметить, что наиболее широкое распространение получило внутрисуставное введение гюкокортикостероидов, остальные препараты внутрисуставно применяются очень редко.

Лекарственная синовэктомия

Лекарственная синовэктомия – неоперативная деструкция воспаленной оболочки путем однократного введения в полость сустава химически активного или радиоактивного вещества, способного вызвать разрушение синовиальной ткани.

Показания: упорный хронический синовиит крупных суставов (чаще всего коленных), не поддающийся обычной терапии.

Для лекарственной синовэктомии чаще всего применяют *осмиевую кислоту* (исключительно для коленных суставов).

После пункции сустава аспирируют его содержимое, затем в полость сустава вводят 10 мл 2% раствора лидокаина, далее 10 мл 1% раствора осмиевой кислоты и затем 40 мг кеналога или метипреда. Эффект сохраняется в течение 6-12 месяцев.

Побочные эффекты: резкая болезненность, возможность повреждения суставного хряща, свищи по ходу пункционного канала.

Существует и метод *радиоактивной синовэктомии* путем введения в сустав радиоактивного иттрия, однако этот метод не получил широкого распространения в связи с развитием отдаленных осложнений, обусловленных радиоактивностью.

Локальная накожная терапия ревматоидного артрита (без проникновения в сустав)

Аппликации мазей и гелей

Аппликации мазей и гелей, содержащих нестероидные противовоспалительные препараты, на область пораженных суставов, получили широкое распространение. Содержащиеся в них лекарственные средства проникают через кожу и оказывают болеутоляющий и противовоспалительный эффект. Аппликации мазей, гелей используются, как правило, в качестве дополнения к лечению НПВП или препаратами базисной терапии. Кроме того, накожное применение мазей, гелей, спреев, содержащих нестероидные противовоспалительные средства, может оказаться особенно полезным и целесообразным при невозможности перорального приема этой группы препаратов.

Перечень форм НПВП для наружного применения достаточно обширен. **В табл. 67.41** представлены наиболее часто применяемые наружные формы нестероидных противовоспалительных средств.

Применение димексида

Применение димексида (диметилсульфоксида, ДМСО) явилось значительным достижением в местной терапии болезней суставов. Препарат обладает следующими свойствами:

- проявляет быстрый местный противовоспалительный эффект, хорошо переносится и может назначаться неопределенно длительное время;
- снижает уровень провоспалительных простагландинов и подавляет фагоцитоз;
- способен глубоко проникать в ткани при наружном (накожном) применении (димексид обнаруживается в полости сустава, периартикулярных тканях, мышцах);
- способен проводить через неповрежденные ткани (кожу) лекарственные препараты (особенно низкомолекулярные), которые также обнаруживаются в полости сустава;
- введенный в сустав вместе с глюкокортикоидами усиливает их лечебный эффект;
- примененный местно (внутрисуставно и даже накожно) вызывает также общий противовоспалительный эффект и способствует усилению направления других препаратов в воспаленные органы (ткани);
- обладает антифиброзным действием, что используется для лечения контрактур.

https://t.me/medknigi

Таблица 67.41. Наружные формы НПВС

Препарат	Форма выпуска
Диклофенак	
Алмирал	1% гель в тубе 25 г
Вольтарен	1% эмульгель в тубах 20 и 50 г
Диклобене	1% гель в тубах 40 и 100 г
Диклоген	1% гель в тубах 30 г
Диклоран	1% гель в тубах 20 г
Диклофенак	1% гель в тубе 50 г
Наклофен	1% гель в тубе 60 г
Ортофен	2% мазь в тубе 30 г
Фелоран	1% гель в тубе 60 г
Ибупрофен	
Бруфен	10% гель в тубе 60 г
Долгит, солпафлекс (ибупрофен)	5% крем в тубах 20, 50, 100 г
Ибутоп	5% гель в тубах 20, 50, 100 г
Индометацин	
Индобене	1% гель в тубах 50 г, 100 г
Индометацин	5% и 10% гель в тубах 40 г
Метиндол	5% гель в тубе 30 г
Кетопрофен	
Артрозилен	5% гель в тубе 30 г 15% спрей в баллоне 25 мл
Кетонал	5% крем в тубах 30 и 50 г
Орувель	2,5% гель в тубах 30 и 60 г
Профенид	2,5% гель в тубах 30 и 60 г
Фастум-гель	2,5% гель в тубах 30 и 50 г
Нифлумовая кислота	
Нифлугель	2,5% гель в тубах 35 г
Пироксикам	
Финалгель	0,5% гель в тубе 35 г
Хотелин	1% мазь в тубе 50 г
Фенилбутазон	
Бутадион	5% мазь в тубе 20 г
Флурбипрофен	
Флугалин	5% гель в тубах 15 и 30 г
Этофенамат	
Ревмон-гель	5% гель в тубе 50 г

Для аппликаций на больной сустав димексид применяется в виде 30-50% раствора (разводить можно кипяченой, дистиллированной водой). Льняную салфетку смачивают в растворе димексида, слегка отжимают, кладут на больной сустав, прикрывают полиэтиленовой пленкой, сверху можно положить небольшой слой ваты, нетуго забинтовать. Вначале продолжительность процедуры составляет около 10-15 мин., в дальнейшем при отсутствии жжения, зуда, пузырей ее можно увеличить до 20-30-120 мин.

Для усиления эффекта димексида к нему добав-

https://t.me/medknigi

ляют анальгин – 25 мг на 1 мл раствора, гепарин – 250 ЕД на 1 мл раствора, гидрокортизон – 0,75 мг на 1 мл раствора.

Можно применять также аппликации – димексид-бутадионовые, димексид-вольтареновые. Для этого вначале на сустав наносится тонкий слой указанной мази, затем накладывается салфетка, смоченная 30-50% раствором димексида, и далее все выполняется, как было указано выше.

И.И.Жаденов (1988) разработал способ локальной терапии РА с помощью накожных аппликаций следующего состава:

- циклофосфан – 200 мг,
- гидрокортизон – 125 мг,
- 30-50% раствор димексида – 30-50 мл.

Компрессы с этой смесью накладывают на наиболее пораженные суставы на 2 часа ежедневно в течение 10 дней.

Можно проводить электрофорез димексида на больной сустав (25 мл 5% раствора). Противопоказаниями к применению димексида являются индивидуальная его непереносимость, беременность, катаракта, нарушение функции печени.

Применение жидкости «Кармолис» для локальной терапии ревматоидного артрита

Жидкость «Кармолис» представляет собой лекарственный препарат для наружного применения на основе эфирных масел десяти лекарственных растений. Состав: эфирные масла эвкалипта, лаванды, розмарина, тимьяна, индийской мяты, шалфея, мускатного ореха, аниса, гвоздики; сосновое масло, ментол, метилсалицилат, камфора, скипидарное масло, спирт.

Применяется для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, в том числе ревматоидного артрита, обладает противовоспалительным действием.

«Кармолис жидкость» дает продолжительный мягкий согревающий эффект, улучшает микроциркуляцию в тканях. Применяется в качестве массажного средства в спортивной и реабилитационной медицине, используется в физиотерапии (электрофорез, фонофорез, ванны).

Препарат изготовлен на безжировой основе, не оставляет пятен, быстро теряет запах, не нарушает теплоотдачи (в отличие от мазей).

«Кармолис жидкость» выпускается во флаконах по 250 мл, отпускается без рецепта врача.

Препарат «Кармолис», обладая местнораздражающим, противовоспалительным и обезболивающим действием, усиливает кровоток в тканях. Эфирные масла раздражают рецепторы кожи, вызывая гиперемию и гипертермию, производя аналгезирующий и согревающий эффекты, способствуя снятию спазма мышц и увеличению подвижности суставов. Дополнительные компоненты метилсалицилата, камфоры и левоментола в виде липофильных и амфифильных молекул проникают через кожу в подлежащие ткани и также оказывают местное болеутоляющее и противовоспалительное действие.

Л.Н.Денисов и соавт. (2005) изучали клиническую эффективность жидкости «Кармолис» у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. Препарат применялся следующим образом: 10 мл жидкости «Кармолис» наносились на участок кожи 10 $см^2$ над больным суставом путем втирания с последующим массажем – 4-5 раз в сутки в течение 3 недель. Авторы установили четкий противовоспалительный и болеутоляющий эффект препарата у большинства больных, у 76% больных ревматоидным артритом удалось снизить суточную дозу нестероидных противовоспалительных средств. Достоверное снижение уровня боли по визуально-аналоговой шкале отмечалось к 7 дню лечения, к 21 дню лечения у большинства больных припухлость суставов исчезла. Переносимость препарата была хорошей у большинства больных.

Локальная криотерапия

Локальная криотерапия при ревматоидном артрите разработана В.С.Ковнацким и Л.Т.Пяй (1988). Авторы рекомендовали применять следующие методы локальной криотерапии:

- *криопунктура* – воздействие на болевые точки в области суставов и на рефлекторные зоны фреоном или парами азота из специальных пульверизаторов;
- *криомассаж* – проводится при помощи ледяного блока, заключенного в металлический или пластиковый стаканчик, или струей воздуха, охлажденного в жидком азоте до −160°С. Охлажденный воздух поступает в шланг, который перемещается над суставом со скоростью 6 м/с в течение 5-10 мин. Процедура проводится 1-2 раза в день. Курс криотерапии длится 10-12 дней. За 1 сеанс можно провести криотерапию 1-4 суставов. После процедуры обязательны физические упражнения.

Механизм положительного воздействия криотерапии на больной сустав при ревматоидном артрите обусловлен выраженным аналгезирующим, противоотечным, противовоспалительным эффектом. Широкого распространения метод криотерапии не получил.

Локальная иглотерапия

Применяется локальная иглотерапия или электроакупунктура (например, с помощью аппарата «Витязь») с воздействием на биологически активные точки в области суставов, что оказывает противовоспалительное и болеутоляющее действие.

Разработана также методика введения иммуномодулятора тималина в биологически активные точки внутрикожно 2-5 мг, курс лечения состоит из 8-10 процедур (широкого применения метод не получил).

Лечение бишофитом

Бишофит — это естественный минерал в виде рассола или твердых солей. Для получения лечебного рассола бишофита пресную воду закачивают в скважину, где происходит насыщение воды бишофитной солью. Бишофит залегает на глубине 1000-1700 м в районах Волгограда, Саратова, Прикаспия.

В *состав бишофита* входят магния хлорид, магния бромид, кальция сульфат, кальция хлорид, кальция гидрокарбонат, калия хлорид, натрия хлорид. Бишофит содержит также большое количество микроэлементов брома, йода, меди, железа, кремния, рубидия, цезия, молибдена, титана, лития.

Механизм действия бишофита при РА: наличие магния и большого количества других микроэлементов обеспечивает противовоспалительное, рассасывающее и сосудорасширяющее действие.

Методика наложения компресса с рассолом бишофита: сустав согревают синей лампой или грелкой в течение 5 мин. На блюдце наливают 20-30 г подогретого до 38-40°С бишофита и, смачивая пальцы рассолом, слегка втирают в больное место в течение 3-5 мин., затем оставшимся рассолом пропитывают марлю, накладывают на сустав, накрывают вощеной бумагой и укутывают. Компресс держат 8-10 ч. Курс лечения — 12 процедур, через 2-3 месяца проводится повторный курс. Показания для ванн те же, что и для компрессов. Однако следует заметить, что бишофит наиболее эффективен при остеоартрозах.

Показания для бишофитных компрессов:
- умеренно активный РА с умеренными болями в суставах;
- сочетание РА с деформирующим остеоартрозом.

Бишофитные ванны могут быть общими и локальными (для рук, ног).

Методика бишофитной общей ванны: на 1 ванну (200 л) требуется 4 л рассола в разведении 1:50, температура рассола 36-37°С. Продолжительность ванны 10-20 мин., назначается через день. Курс лечения — 10-12 процедур.

Противопоказания:
- недостаточность кровообращения II-III ст.;
- выраженная ИБС;
- выраженная активность ревматоидного артрита.

Методика бишофитной местной ванны — см. в гл. «ДОА» (с. 1225).

Выпускаются мази, содержащие бишофит.

Чрескожная электроаналгезия

Чрескожная электроаналгезия может быть применена при сильных болях в области пораженных суставов. С этой целью используются портативные электроаналгезирующие аппараты (в частности, «ЧЭНС» — чрескожный электронейростимулятор и др.).

Методы экстракорпоральной терапии

Методы экстракорпоральной терапии применяются в комплексной терапии ревматоидного артрита в связи с тем, что они обладают иммуномодулирующим эффектом и, следовательно, могут оказать положительное влияние на течение заболевания. Экстракорпоральная терапия не является рутинным мероприятием, назначается по определенным показаниям в комплексной терапии больных ревматоидным артритом.

Гемосорбция

Метод основан на перфузии крови через различные типы угольных сорбентов. При этом удаляются токсические вещества, проявляется иммуномодулирующее влияние.

Гемосорбция показана преимущественно при тяжелом течении РА, при суставно-висцеральных формах. Проводятся 3-5 сеансов гемосорбции с интервалом 2-3 дня.

По данным Н.А.Лопаткина, Ю.М.Лопухина (1989), после гемосорбции отмечается регрессия суставного синдрома, доза глюкокортикоидов снижается в 2-3 раза, уменьшаются висцеральные проявления РА Длительность клинической ремиссии после однократной гемосорбции не превышает 2-3 месяцев. Повторные гемосорбции продлевают ремиссию. При невозможности провести гемосорбцию производят энтеросорбцию — принимают внутрь энтеродез (по 5 г 3 раза в

https://t.me/medknigi

день) или другие энтеросорбенты – по 1-2 столовые ложки 3 раза в день через 2 часа после еды в течение 2 недель.

Плазмаферез

Плазмаферез – удаление плазмы с возвратом форменных элементов крови и замещением плазмы донорской плазмой, альбумином, кровезамещающими жидкостями. При этом с плазмой больного удаляются антитела, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, тем самым оказывается положительное влияние на течение заболевания, уменьшаются иммуновоспалительные реакции, нормализуется работа иммунной системы. Курс лечения составляет 5-6 процедур с интервалами 3-4 дня. Улучшение наступает к концу лечения и сохраняется около 4 месяцев (по некоторым данным, около 1,5 мес.). Применяется плазмаферез при тяжелом течении РА с висцеритами в сочетании с методами базисной терапии.

Каскадная плазмофильтрация

Каскадная плазмофильтрация – последовательное разделение крови на плазму и эритроциты при помощи специальных фильтров, а затем разделение плазмы на две фракции. Одну из фракций (содержащую альбумин) возвращают вместе с эритроцитами больному, а вторую, содержащую аутоантитела, удаляют.

Метод позволяет уменьшить концентрацию аутоантител и медиаторов воспаления в крови больных РА, практически не снижая уровень общего белка крови. Нет необходимости переливать чужеродный белок для замещения удаленной плазмы. Каскадная плазмофильтрация оказывает также иммуномодулирующее влияние.

Криоферез

Суть метода состоит в том, что удаляемая во время плазмафереза плазма подвергается охлаждению в присутствии гепарина. При охлаждении плазмы агрегируют и выпадают в осадок криоглобулины, фибриноген, иммунные комплексы, компоненты системы комплемента. Все это приводит к уменьшению иммуновоспалительного процесса и улучшению работы иммунной системы. После удаления криобелков плазму замораживают и возвращают больному в процессе очередного сеанса плазмафереза. Это позволяет отказываться от использования донорской плазмы, которая может вызвать аллергию.

Показания для криофереза: высокая степень активности РА, агрессивное его течение, невозможность снизить дозу глюкокортикоидов при длительном их применении и развитии побочных явлений. Проводится 5-6 сеансов криофереза.

Внутрисосудистое лазерное облучение крови

Внутрисосудистое лазерное облучение крови иногда применяется в комплексной терапии РА в связи с четким иммуномодулирующим эффектом.

Механизм действия следующий:

- иммуномодулирующий эффект;
- уменьшение количества циркулирующих иммунных комплексов в крови;
- улучшение микроциркуляции;
- обезболивающий эффект.

Курс лечения состоит из 6-10 процедур, ежедневно или через 1-2 дня.

Дренаж грудного лимфатического протока

Суть метода заключается в том, что после получения лимфы из грудного лимфатического протока путем его катетеризации производится центрифугирование лимфы, клеточный осадок удаляют, а жидкую часть снова возвращают в грудной лимфатический проток. Метод оказывает иммунодепрессантный эффект в связи с механическим удалением лимфоцитов. Клинический эффект при ревматоидном артрите наступает через 2 недели, но, к сожалению, быстро исчезает. Широкого распространения дренаж грудного лимфатического протока в комплексной терапии ревматоидного артрита не получил.

Лимфоцитоферез

Лимфоцитоферез – метод механического удаления лимфоцитов из периферической крови путем автоматического разделения клеток крови в специальных клеточных фракционаторах. Лимфоциты удаляются, а остальные клетки крови и плазма возвращаются пациенту. При ревматоидном артрите клинический эффект, к сожалению, нестойкий, несмотря на сочетание с базисной терапией. Широкого распространения в лечении ревматоидного артрита метод лимфоцитофереза не получил.

Облучение лимфоидной ткани

Облучение лимфоидной ткани для лечения РА впервые было применено в 1980 г. у больных с формами заболевания, резистентными ко всем методам базисной терапии. Производится об-

лучение лимфоузлов, селезенки, тимуса, курсовая доза – до 7 Гр.

Метод оказывает иммунодепрессантное воздействие, широкого распространения не получил.

Лечение остеопороза и системных (внесуставных) проявлений

Лечение остеопороза у больных ревматоидным артритом

Остеопороз или остеопения обнаруживаются у 70% больных ревматоидным артритом (А.А.Мурадяни, 2000). Особенно велик риск развития остеопороза у больных в возрасте старше 50 лет. По данным Ю.В.Муравьева (2001), остеопения и остеопороз отмечаются у 77% больных ревматоидным артритом, а в период менопаузы и при лечении глюкокортикостероидами – у 86% больных. По мнению Н.А.Шостак и соавт. (2007), больным ревматоидным артритом старше 50 лет и/или с длительно сохраняющейся высокой активностью патологического процесса и/или получающим глюкокортикостероиды внутрь даже в низких дозах необходимо проводить остеоденситометрию с целью своевременного выявления остеопороза, решения вопроса о его профилактике и необходимости лечения.

Факторы, способствующие развитию остеопении и остеопороза при ревматоидном артрите, можно подразделить на 2 группы:

- не зависящие от ревматоидного артрита, встречающиеся у всей популяции в целом (генетическая предрасположенность, расовая принадлежность, возраст, ранняя менопауза, масса тела, особенности питания, низкое потребление кальция, курение, злоупотребление алкоголем и др. – см. гл. «Лечение остеопороза», с. 1311);
- связанные с самим ревматоидным артритом (активность воспалительного процесса, снижение физической активности, лечение глюкокортикостероидными препаратами и др.).

Остеопения и остеопороз при ревматоидном артрите обусловлены влиянием на костный метаболизм и костное ремоделирование системного аутоиммунного воспаления и цитокинзависимой активации остеокластов.

В настоящее время ряд авторов предлагает пользоваться следующими критериями, позволяющими выделить больных ревматоидным артритом с высоким риском развития остеопороза:

- возраст (женщины старше 50 лет, мужчины старше 60 лет);
- активность заболевания (СОЭ > 20 мм/час или уровень СРБ > 20 мг/л);
- функциональный статус: счет Штейнброкера >3 или счет HAQ>1,25 (рентгенологическая стадия поражения суставов по Штейнброкеру и оценка общего состояния или боли по визуально-аналоговой шкале);
- масса тела <60 кг;
- прием глюкокортикостероидных препаратов в суточной дозе >5-7,5 мг.

На ранних этапах ревматоидного артрита развивается обычно периартикулярный остеопороз, в последующем при более продолжительном и особенно активном и тяжелом течении развивается системный остеопороз.

Критерии диагноза остеопороза и методы его лечения подробно излагаются в соответствующей главе данного руководства. Применительно к проблеме лечения остеопороза при ревматоидном артрите необходимо отметить следующее:

- ранняя диагностика ревматоидного артрита и раннее начало патогенетического лечения замедляют развитие остеопороза;
- купирование активности воспалительного процесса путем рационального и своевременного применения базисных препаратов позволяет предотвратить системные потери костного вещества;
- препараты для лечения остеопороза, относящиеся к группе антирезорбтивных (т.е. ингибирующих резорбцию кости), в первую очередь бисфосфонаты, могут замедлить прогрессирование ревматоидного артрита (Goldring, 2005);
- наиболее часто применяемыми препаратами для лечения остеопороза у больных ревматоидным артритом являются бисфосфонаты и кальцитонин;
- на фоне лечения антиостеопоротическими препаратами обязательно следует принимать также препараты кальция и витамина D_3.

Бисфосфонаты подавляют активность остеокластов, восстанавливают положительный баланс между резорбцией и восстановлением кости, увеличивают минеральную плотность костной ткани. Могут быть рекомендованы следующие препараты бисфосфонатов:

- *алендроновая кислота* (фосамакс, остеомакс, остеотаб) – наиболее удобная для применения форма таблетки по 70 мг, принимать необходимо 1 таблетку 1 раз в неделю; принимать препарат необходимо за 30-40 минут до завтрака, запивать 200 мл воды, после приема находиться в вертикальном положении (сидеть, стоять или лучше прогуливаться) не менее 30 минут; указанные особенности приема препарата необходимо

обязательно соблюдать с целью профилактики побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс) и с целью лучшего всасывания препарата в кишечнике. Указанные препараты выпускаются также в таблетках по 10 мг, которые надо принимать ежедневно по 1 таблетке в день, придерживаясь тех же правил, что при приеме таблеток по 70 мг. Препараты алендроновой кислоты применяются для лечения остеопороза у мужчин и женщин, в том числе при постменопаузальном остеопорозе;

- *ибандроновая кислота* (бонвива) – выпускается в таблетках по 150 мг, является очень удобной для применения формой бисфосфоната. Препарат применяется по 1 таблетке 1 раз в месяц (желательно в один и тот же день каждого месяца) за 60 минут до первого приема пищи (обычно перед завтраком). Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая и запивая стаканом чистой воды. Не следует ложиться в течение 60 минут после приема препарата. В настоящее время ибандроновая кислота (бонвива) рекомендуется для лечения остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде. Следовательно, препарат может быть применен для лечения остеопороза у женщин, болеющих ревматоидным артритом и находящихся в постменопаузе.

При лечении бисфосфонатами следует помнить о возможных *побочных эффектах*:

- желудочно-кишечный тракт – боли в животе, изжога, диспепсические явления, метеоризм, запоры, в редких случаях эрозивный эзофагит, дисфагия;
- центральная нервная система – головокружение, головная боль, раздражительность;
- кожа – гиперемия, кожные сыпи, редко – кожный зуд;
- миалгии;
- бессимптомная гипокальциемия и гиперфосфатемия.

Противопоказаниями к лечению бисфосфонатами являются заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта с нарушением эвакуации пищи или эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки, почечная недостаточность с клиренсом креатинина <35 мл/мин; индивидуальная непереносимость к лечению бисфосфонатами.

Следует отметить, что все бисфосфонаты длительно сохраняются в костной ткани и в течение определенного времени продолжают свое положительное действие на костную ткань даже после прекращения приема. Оптимальная продолжительность лечения бисфосфонатами окончательно не определена, однако данные клинических исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, свидетельствуют о безопасности и эффективности по меньшей мере 5-летнего курса лечения. Лечение остеопороза бисфосфонатами должно сопровождаться приемом препаратов кальция и витамина D_3.

Кальцитонин – это полипептидный гормон, вырабатываемый парафолликулярными клетками щитовидной железы и регулирующий метаболизм костной ткани и кальция.

В клинической практике применяются 4 разновидности кальцитонина – кальцитонин человека, лосося, угря, свиньи. Наиболее широко применяется синтетический кальцитонин лосося в виде препарата миакальцик. Он в 20-40 раз эффективнее других разновидностей кальцитонина, что обусловлено высокой устойчивостью кальцитонина лосося к разрушающему действию ферментов, повышенным взаимодействием с рецепторами в костной ткани и почках и пониженным метаболическим клиренсом.

Миакальцик (препарат кальцитонина лосося) обладает следующими *механизмами действия*:

- подавление активности остеокластов, уменьшение их количества, антирезорбтивный эффект;
- стимуляция репаративных процессов в костной ткани, синтеза костного матрикса;
- анаболическое влияние на костную ткань (возможно, в связи с торможением апоптоза остеобластов и остеоцитов);
- стимуляция регенерации внутрисуставного хряща (хондропротекция);
- увеличение поступления кальция в костную ткань, снижение содержания кальция в крови;
- выраженный аналгетический эффект, обусловленный способностью кальцитонина индуцировать повышение содержания в крови β-эндорфинов, ингибировать чувствительность ноцицептивных рецепторов к гистамину, серотонину, простангландинам, кининам, ацетилхолину; подавлять образование медиаторов (нейротензина и других), участвующих в передаче боли.

Обычно применяют стандартные схемы терапии кальцитонином (**табл. 67.42**).

Формы выпуска кальцитонина лосося (миакальцика):

- раствор для инъекций в ампулах по 1 мл с содержанием в 1 мл 100 МЕ синтетического кальцитонина лосося;
- назальный спрей в аэрозольных стеклянных

флаконах по 2 мл с содержанием в 1 дозе 200 МЕ синтетического кальцитонина лосося.

1 МЕ как в ампулированной форме для инъекций, так и в аэрозольной форме содержит 0,2 мкг синтетического кальцитонина лосося.

В ходе лечения миакальциком возможно развитие побочных эффектов:

- при внутримышечном или подкожном применении – тошнота, рвота, ощущение приливов крови к лицу и жара в лице, раздражение кожи в месте инъекции;
- при интраназальном применении – раздражение слизистой оболочки носа (насморк, чихание, ощущение заложенности носа), иногда носовые кровотечения, в редких случаях могут быть изъязвления слизистой оболочки.

Следует помнить, что при передозировке миакальцика возможно развитие гипокальциемии. Основными *показаниями* к назначению миакальцика являются: постменопаузальный остеопороз, глюкокортикоидный остеопороз, остеопороз у мужчин, выраженный болевой синдром при поражении позвоночника (деформации или переломы позвонков). Разумеется, миакальцик можно применять также для лечения остеопороза у больных ревматоидным артритом.

Противопоказанием к лечению миакальциком является индивидуальная гиперчувствительность пациента к препарату.

Лечение остеопороза кальцитонином должно сопровождаться приемом препаратов кальция и витамина D_3.

В последние годы для лечения системного остеопороза предложен препарат **стронция ранелат** (бивалос), который одновременно стимулирует функцию остеобластов и способствует повышению формирования костной ткани, а также ингибирует деятельность остеокластов и тем самым уменьшает костную резорбцию. В основе указанного двойного механизма действия стронция ранелата лежит его влияние на кальцийчувствительные рецепторы и систему OPG/RANK/RANKL (остеопротегерин/рецептор-активатор нуклеарного фактора kB / лиганд рецептора-активатора нуклеарного фактора kB), которая регулирует взаимодействие остеобластов и остеокластов.

Стронция ранелат (бивалос) выпускается в саше по 2 г, принимается внутрь по 2 г 1 раз в день перед сном, запивая стаканом воды. После приема препарата можно находиться в горизонтальном положении. Бивалос нельзя запивать молоком и принимать после его приема другие молочные продукты (они связываются с бивалосом и уменьшают его эффективность).

Переносимость препарата хорошая, однако иногда могут развиваться следующие побочные эффекты: тошнота, диарея, головная боль, кожные сыпи, очень редко наклонность к тромбообразованию, обморочные состояния.

В настоящее время *показанием* к назначению бивалоса является постменопаузальный остеопороз, препарат эффективно снижает риск переломов тел позвонков и шейки бедра. Следовательно, бивалос можно рекомендовать также для лечения остеопороза у женщин, больных ревматоидным артритом, находящихся в постменопаузальном периоде.

Неоднозначным является отношение к **заместительной гормональной терапии** остеопороза у женщин в связи с тем, что она увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф и частоту рака

Таблица 67.42. Схемы лечения остеопороза кальцитонином

Лекарственная форма миакальцика	Лечение остеопороза с острыми болями в позвоночнике	Лечение остеопороза с хронической болью в спине	Профилактика остеопороза при наличии факторов риска
Инъекции	100 МЕ п/к или в/м ежедневно 2 нед., затем по 100 МЕ через день 2 мес., перерыв 1 мес. Курсы по 2 мес. 4 раза в год	100 МЕ в/м через день 1 мес., затем по 100 МЕ 3 раза в неделю 1-2 мес. В течение года проводится 3 курса	
Интраназальный спрей	200 МЕ 1 раз в день ежедневно 2-3 мес., перерыв 2 мес. Курсы повторять 3 раза в год в течение 3-5 лет или проводить лечение непрерывно.	200 МЕ раз в день ежедневно 2-3 мес., перерыв 2 мес. Курсы повторять 3 раза в год 5 лет или проводить непрерывное лечение	200 МЕ 1 раз в день или через день 2-3 мес., перерыв 2 мес. Курсы повторять в течение 3 лет

https://t.me/medknigi

молочной железы. В настоящее время большинство ассоциаций по остеопорозу не рекомендует применять гормональную заместительную терапию для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза у женщин в возрасте старше 50 лет. Вместе с тем гормональная заместительная терапия может быть рекомендована для профилактики остеопороза у женщин с ранней (ранее 45 лет) менопаузой, в том числе хирургической.

Об *эффективности лечения остеопороза* у больного ревматоидным артритом можно судить на основании следующих общепринятых критериев:

- снижение болей в костях;
- повышение физической активности;
- снижение уровня биохимических маркеров костеобразования (остеокальцина, костной щелочной фосфатазы) и резорбции костной ткани (пиридинолина, дезоксипиридинолина, С- и N-телопептидов проколлагена I типа) в сыворотке крови и в моче через 3-6 месяцев лечения;
- увеличение минеральной плотности костной ткани (по данным денситометрии) через 12 месяцев лечения.

Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с ревматоидным артритом и другими воспалительными артритами (2009)

1. Ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит и псориатическая артропатия - заболевания с высоким кардиоваскулярным риском, обусловленным накоплением традиционных факторов риска и наличием хронического воспаления (уровень доказательности (УД) – 2b-3, сила рекомендации (СР) – В).
2. Адекватный контроль хронического воспаления (использование метотрексата и ингибиторов фактора некроза опухоли-α) – основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений (УД – 2b-3, СР – В).
3. Для определения оптимальной стратегии коррекции модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с воспалительными артритами необходимо оценивать кардиоваскулярный риск с помощью таблицы SCORE, при изменении противовоспалительной терапии риск сердечно-сосудистых осложнений необходимо оценить повторно (УД – 3-4, СР – С).
4. Модели подсчета кардиоваскулярного риска должны быть адаптированы для больных ревматоидным артритом: риск увеличивается в 1,5 раза при наличии двух из трех перечисленных факторов: длительность РА более 10 лет; обнаружение ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному полипептиду; наличие внесуставных проявлений (УД – 3-4, СР – С).
5. При использовании модели SCORE необходимо учитывать соотношение «общий ХС / ХС ЛПВП», а не уровень холестерина в отдельности (УД – 3, СР – С).
6. Коррекция традиционных факторов риска должна проводиться согласно национальным рекомендациям (УД – 3, СР – С).
7. Статины, ингибиторы АПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II являются препаратами первой линии для лечения артериальной гипертензии и дислипидемии (УД – 2а-3, СР – C-D).
8. Необходимо проводить тщательное мониторирование состояния сердечно-сосудистой системы в течение всего периода лечения НПВП у пациентов, имеющих высокий кардиоваскулярный риск (УД – 2а-3, СР – С).
9. Рекомендуется использовать минимально возможные дозы глюкокортикоидов (УД – 3, СР – С).
10. Рекомендуется прекращение курения (УД – 3, СР – С).

Лечение системных (внесуставных) проявлений ревматоидного артрита

Системные (внесуставные) проявления ревматоидного артрита многообразны и могут оказать значимое отрицательное влияние на прогноз при этом заболевании. К ним относятся:

- *подкожные* (ревматоидные) *узелки*;
- *васкулит* (панартериит), проявлениями которого могут быть дигитальный артериит, изъязвления кожи, артериит внутренних органов (сердца, легких, почек, кишечника), пальпируемая пурпура;
- многообразные *поражения системы органов дыхания* (плеврит, плеврофиброз, бронхиолит, бронхоэктазы, диффузное интерстициальное поражение легких, легочный васкулит, легочная гипертензия);
- *поражение сердца* сравнительно редко бывает значительно выражено и может быть представлено перикардитом, коронаритом, гранулематозным артритом (последние два поражения чрезвычайно редки);

- *вовлечение почек* в патологический процесс, наиболее часто речь идет о развитии вторичного амилоидоза почек, обычно у больных с постоянно высокой неконтролируемой активностью и длительным сроком существования заболевания (амилоидоз почек является одной из основных причин летального исхода при ревматоидном артрите); значительно реже развивается гломерулонефрит мембранозный и мембранозно-пролиферативный;
- *амилоидоз* кишечника, селезенки, сердца (редко);
- *поражение глаз* (эписклерит, склерит, сухой кератоконъюнктивит);
- *синдром Шегрена* (см. соответствующую главу, с. 1573);
- *аутоиммунная гемолитическая анемия.*

В Национальном Руководстве «Ревматология» Ассоциации ревматологов России (2008) под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой предлагаются следующие рекомендации по лечению внесуставных проявлений ревматоидного артрита:

- при развитии *перикардита* или *плеврита* – глюкокортикостероид преднизолон в суточной дозе 1 мг/кг массы тела + базисный противовоспалительный препарат;
- при *интерстициальных поражениях легких* – глюкокортикостероид преднизолон в суточной дозе 1 мг/кг + циклофосфамид или циклоспорин, следует избегать назначения метотрексата;
- при *системном ревматоидном васкулите* – интермиттирующая пульс-терапия циклофосфамидом (5 мг/кг/сут) и метилпреднизолон (1 г/сут) каждые 2 недели в течение 6 месяцев (препараты вводятся внутривенно капельно) с последующим удлинением интервалов между введениями; подерживающая терапия производится азатиоприном. При наличии криоглобулинемии и тяжелых проявлениях системного васкулита целесообразны сеансы плазмафереза;
- при *кожном васкулите* проводится лечение метотрексатом или азатиоприном;
- при развитии *аутоиммунной гемолитической анемии* назначается преднизолон в суточной дозе 60 мг, при отсутствии эффекта от глюкокортикостероидной терапии в течение 2 недель рекомендуется азатиоприн по 50-100 мг в сутки.

Лечение амилоидоза почек

У больных ревматоидным артритом развивается АА-амилоидоз (acquired amyloidosis – приобретенный амилоидоз), белком предшественником является острофазовый белок SAA (сывороточный амилоидный белок А), который в норме синтезируется гепатоцитами, нейтрофилами и фибробластами в очень малых (следовых) количествах. При ревматоидном артрите синтез его значительно возрастает под влиянием воспалительного процесса, интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-α. Подробно о лечении амилоидоза почек см. в соответствующей главе руководства "Лечение болезней почек и мочевыводящей системы". Здесь же излагаются лишь основные принципы лечения АА-амилоидоза.

Ведущим методом лечения АА-амилоидоза почек является правильная и своевременная терапия ревматоидного артрита *иммунодепрессантами* (метотрексатом, циклофосфамидом, хлорамбуцилом). У больных с уже развившимся амилоидозом правильно скорригированная иммунодепрессантная терапия уменьшает выраженность клинических проявлений амилоидоза почек. Об эффективности лечения АА-амилоидоза почек свидетельствует нормализация уровня С-реактивного протеина в крови больного. В последние годы перспективным методом лечения АА-амилоидоза почек при ревматоидном артрите считается применение *ингибиторов фактора некроза опухоли-α.*

Не решен окончательно вопрос о целесообразности лечения АА-амилоидоза почек при ревматоидном артрите *колхицином*, который издавна применяется и является эффективным при АА-амилоидозе почек у больных периодической болезнью. Известно, что колхицин тормозит синтез белка-предшественника АА-амилоида и образование амилоидускоряющего фактора. Учитывая безопасность длительного применения колхицина и единичные пока сообщения о его эффективности при АА-амилодидозе, обусловленном не только периодической болезнью почек, не исключается возможность лечения колхицином амилоидоза почек у больных ревматоидным артритом.

Следует отметить, что Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина в монографии "Ревматоидный артрит" (2001) рекомендуют колхицин для лечения уже развившегося амилоидоза почек при ревматоидном артрите. Основная лечебная доза колхицина 2 мг в день, а при недостаточно хорошей переносимости – 1,0-1,5 мг в день. Наиболее частые побочные эффекты при лечении колхицином – это диарея, тошнота, рвота, боли в эпигастральной области.

Для лечения амилоидоза почек у больного ревматоидным артритом применяется также *диметилсульфоксид* (димексид), который вызывает резорбцию отложений амилоида. Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина (2001) описывают следующую методику лечения диметилсульфоксидом (димексидом) – его назначают в суточной дозе 1 г

(больной принимает внутрь 100 мл 1% раствора препарата в течение суток, т.е. по 30-35 мл 3 раза в день после еды). При хорошей переносимости доза диметилсульфоксида может быть повышена до 2 г и даже до 3 г в день. Для уменьшения неприятного запаха препарата его следует разводить фруктовым соком или смешивать с мятой. Улучшение функции почек (увеличение клубочковой фильтрации и уменьшение содержания креатинина в крови отмечается через 1-1,5 месяца лечения). Я.А.Сигидин и Г.В.Лукина (2001) обращают внимание на то, что у части больных в первые недели лечения димексидом протеинурия может нарастать. Авторы считают, что диметилсульфоксид по эффективности действия превосходит колхицин. Диметилсульфоксид особенно эффективен в начальной стадии амилоидоза почек.

Козловская Л.В. (2008) указывает, что современным препаратом, вызывающим резорбцию амилоида, является *фибриллекс.*

Н.А.Мухин и соавт. (2008) по-прежнему считают целесообразным использование в лечении АА-амилоидоза *сырой печени* (ежедневный прием 80-100 г сырой печени в течение 6-12 месяцев). Некоторые специалисты считают, что печень предварительно можно слегка обжарить. Н.А.Мухин и соавт. (2008) указывают, что лечение сырой печенью в некоторых случаях стабилизирует клиническую картину амилоидоза почек и уменьшает проявления нефротического синдрома.

Физиотерапевтическое лечение

Разумеется, как было указано ранее, медикаментозное лечение, прежде всего, применение базисных противовоспалительных средств, является основой терапии больных ревматоидным артритом. Методы физиотерапии практически не подвергались детальному многостороннему изучению с позиций доказательной медицины и в лечении больных ревматоидным артритом играют лишь вспомогательную роль. Вместе с тем в ряде случаев физиотерапия в комплексном лечении позволяет быстрее купировать боль, улучшает качество жизни. При назначении физиотерапии необходимо придерживаться следующих принципов:

- физиотерапевтическое лечение должно проводиться на фоне медикаментозной терапии, отмена лекарственных, особенно базисных противовоспалительных препаратов, недопустима;
- физиотерапия должна назначаться только с учетом степени активности патологического процесса и его стадии, сопутствующих заболеваний, общего состояния и возраста;
- при выборе оптимального физиотерапевтического лечения следует учитывать совместимость физиотерапевтических процедур, возможность их комбинаций, переносимость;
- в ближайшие часы после процедуры нежелательны длительная ходьба, охлаждение организма.

Физиотерапевтическое лечение может назначаться после стихания высокой активности, значительного уменьшения экссудативных явлений в суставах. Физиотерапия, таким образом, может быть рекомендована больному ревматоидным артритом при умеренной (средней) и низкой (минимальной) активности заболевания.

При умеренной (средней) активности ревматоидного артрита могут быть рекомендованы следующие виды физиотерапевтического лечения:

- *СМТ-электрофорез димексида* (т.е. сочетание синусоидальных модулированных токов с электрофорезом димексида), синусоидальные модулированные токи усиливают противовоспалительное и обезболивающее действие димексида и положительно влияют на нервно-мышечный аппарат;
- *ДДТ* (диадинамические токи Бернара) обладают действием, подобным действию СМТ;
- *эритемное ультрафиолетовое облучение суставов* обладает аналгезирущим и противовоспалительным действием; при подозрении на СКВ, а также молодым женщинам процедура не назначается;
- *электрофорез* лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным и обезболивающим действием, проводится спустя 7-10 дней от начала активной медикаментозной терапии; для электрофореза применяются лекарственные средства — новокаин, натрия салицилат, кальция хлорид, аналгин, аминокапроновая кислота, димексид, цитостатики — циклофосфамид, 5-фторурацил, допан. Электрофорез указанных препаратов может производиться из среды димексида, что усиливает их действие;
- при сочетании РА с артериальной гипертензией можно использовать *поле УВЧ*;
- *магнитотерапия*;
- *фонофорез гидрокортизона* (при отсутствии глубоких деструктивных и выраженных экссудативных явлений);
- *лазерная терапия*; изолированное применение гелий-неоновых лазеров при РА оказывает только симптоматическое обезболивающее действие и не влияет на активность воспалительного процесса, у некоторых больных даже может вызвать обострение заболевания. Более

https://t.me/medknigi

отчетливым противовоспалительным, обезболивающим и общетрофическим действием обладает комбинированная лазерная терапия, когда используются гелий-кадмиевый или аргоновый, а затем гелий-неоновый лазер. Именно этот метод наиболее перспективен при РА;

- *саунотерапия* оказывает обезболивающее действие, стимулирует надпочечники, снимает мышечные спазмы; посещение сауны противопоказано при высокой активности процесса и выраженных экссудативных явлениях;
- *сантиметровые (СМВ) или дециметровые волны (ДМВ)*. Дециметровые волны (аппарат «Волна-2», «Ромашка») более эффективны из-за их способности глубже проникать в ткани и оказывать более интенсивное воздействие, кроме того, их лучше переносят больные с сопутствующей ИБС;
- *электрическое поле УВЧ*;
- *ультразвуковое воздействие* на суставы;
- *иглоукалывание* (обладает обезболивающим действием и положительно влияет на нервно-трофические процессы).

При минимальной активности РА могут применяться все процедуры, рекомендуемые при высокой и средней активности РА. Кроме того, можно использовать:

- *тепловые процедуры, местное грязелечение* — показаны больным с контрактурами и анкилозами, эффективны гальваногрязевые аппликации, в которых удачно сочетаются тепловой и химический факторы грязи с лечебным воздействием постоянного тока. Последний способствует более интенсивному проникновению ионов грязи в ткани. Применяются также озокеритовые и парафиновые аппликации;
- *нафталановые аппликации на суставы*;
- *электрофорез* апифора (пчелиного яда), пеллоидина, лидазы, ронидазы, 30% раствора ихтиола, йода;
- *бальнеотерапию*: радоновые, сероводородные, йодобромные ванны. При выраженном болевом синдроме предпочтительнее радоновые ванны (они обладают болеутоляющим действием);
- *иглотерапию* (для купирования боли).

В комплексной терапии РА применяют также стимуляцию надпочечников, что способствует повышению продукции собственного кортизола и повышает эффективность лечения больных РА. Для усиления функции надпочечников на них воздействуют индуктотермией, дециметровыми волнами, СМТ, грязевыми аппликациями.

Физиотерапевтическое лечение не показано при тяжелых суставно-висцеральных формах ревматоидного артрита.

Лечебная физкультура, массаж, трудотерапия

Лечебная физкультура и массаж начинают применяться вскоре после стихания острых явлений.

Основными задачами ЛФК являются:

1. Укрепление мышечных групп в области пораженных суставов.
2. Предотвращение деформаций посредством физических упражнений, обучение правильному распределению мышечного напряжения, использованию шин и лонгет.
3. Обучение тренировке пораженных суставов.

Специалист по лечебной физкультуре должен инструктировать больного, наблюдать за ним во время занятий, поддерживать уверенность в улучшении функции суставов.

ЛФК должна выполняться на всех этапах болезни. Лишь выраженные экссудативные явления в суставах со значительным болевым синдромом служат противопоказанием для излишней физической активности.

Лечебная физкультура должна сочетаться с массажем мышц (не суставов), оптимально улучшающим кровообращение в конечностях.

Трудотерапия вместе с ЛФК направлена на восстановление функции суставов, предотвращение анкилозов. Наиболее разработана трудотерапия, направленная на восстановление функции кисти. При III ст. активности трудотерапия не назначается, при II ст. возможны работа с марлей, ватой (изготовление тампонов, шариков, салфеток), раскрой и шитье дома, в стационаре, работа на швейной ручной машинке. Длительность работы — от 15 до 45 мин. несколько раз в день. При I ст. активности показаны плетение, вязание, лепка, картонажные работы. При раннем РА трудотерапия предупреждает ограничение функции суставов. В далеко зашедших стадиях РА при III ст. функциональной недостаточности показано обучение больных элементарным приемам самообслуживания (использование посуды, предметов туалета и т.д.). По возможности организуется надомная работа.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение возможно только при суставной форме РА с минимальной активностью и в неактивной фазе (стадия ремиссии).

При доброкачественном течении РА без выраженных изменений суставов, особенно при болевых вариантах, рекомендуются курорты с естественными радоновыми источниками — Цхал-

https://t.me/medknigi

тубо, Белокуриха, Белая Церковь, Хмельники, Пятигорск.

При преобладании пролиферативных явлений с деформациями и контрактурами целесообразны грязевые курорты – Саки, Евпатория, Одесса, Пятигорск.

При прогрессирующем течении с затухающими экссудативными явлениями рекомендуются курорты с сероводородными источниками – Сочи, Пятигорск, Кемери.

Санаторно-курортное лечение противопоказано при ревматоидном артрите с висцеритами, псевдосептическом варианте течения, высокой активности воспалительного процесса, невозможности самообслуживания.

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство является важным компонентом комплексного лечения больных ревматоидным артритом. Разумеется, хирургическое лечение наиболее актуально при развитии тяжелых нарушений функции суставов на поздней стадии заболевания.

Основными показаниями к хирургическому лечению являются следующие:

- выраженные деформации суставов, значительно затрудняющие повседневные простейшие действия;
- сдавление нервных стволов с болевым синдромом и нарушением их функции вследствие синовиита или тендовагинита;
- тяжелые анкилозы или дислокации нижней челюсти;
- угрожающий или свершившийся разрыв сухожилия;
- развитие бурситов, нарушающих работоспособность пациента;
- атланто-аксиальный подвывих с появлением неврологической симптоматики.

Е.Л.Насонов и соавт. (2008) приводят также перечень *относительных показаний* к оперативному лечению ревматоидного артрита:

- синовииты, бурситы, теносиновииты, резистентные к лекарственной терапии;
- значительно выраженные боли в суставах;
- значительное ограничение движений в суставах;
- тяжелые деформации суставов.

Выполняются следующие *виды хирургических вмешательств*:

- эндопротезирование пораженных суставов – замена разрушенных суставов искусственными, наиболее часто эндопротезирование производится при деформации и разрушении тазобедренного сустава (в частности, при развитии асептического некроза головки бедренной кости), коленного сустава, мелких суставов кистей;
- синовэктомия (удаление воспаленной синовиальной оболочки – плацдарма иммунного воспаления) – показана прежде всего больным с рецидивирующими синовиитами, не поддающимися консервативному медикаментозному лечению; синовэктомия производится как в крупных, так и в мелких суставах; в последние годы все большее распространение получает артроскопическая синовэктомия;
- артропластика – реконструкция нового сустава на основе разрушенного с использованием специальных биологических или аллопластических прокладок с целью предупреждения анкилозирования; наиболее часто атропластика применяется при тяжелом поражении локтевого сустава и суставов стоп;
- артродез – искусственное закрытие пораженного сустава в физиологически оптимальном, удобном для больного положении; в последующем формируется костный анкилоз и ликвидируется местный воспалительный процесс. Этот вид оперативного вмешательства может оказаться методом выбора у пациентов с тяжелейшей деформацией голеностопного, первого пястного, плюснефалангового и лучезапястного суставов. Следует отметить, что артродез в настоящее время применяется значительно реже, чем ранее.

Противопоказаниями к хирургическому лечению ревматоидного артрита являются высокая активность воспалительного процесса, тяжелые висцериты, амилоидоз почек, особенно с развитием выраженной хронической почечной недостаточности, наличие очаговой гнойной инфекции.

Перед оперативным лечением больных ревматоидным артритом целесообразно воспользоваться следующими рекомендациями (Rosandlich P.A, Kelley J.T., Conn D.L., 2004):

- во избежание риска кровотечений за 7-10 дней до операции отменить аспирин, если больной получал его ранее; неселективные противовоспалительные препараты следует отменить по тем же соображениям за 1-4 дня до операции, а ингибиторы ЦОГ-2 до операции можно не отменять (они не увеличивают риск кровотечений);
- отменить метотрексат при наличии следующих факторов: пожилой возраст, почечная недостаточность, неконтролируемый сахарный диабет, тяжелое поражение печени и легких, прием преднизолона в суточной дозе >10 мг (или дру-

гого глюкокортикостероида в эквивалентной дозе); через 2 недели после операции можно возобновить прием метотрексата в прежней дозе. Отмена метотрексата перед операцией в указанных ситуациях целесообразна, потому что продолжающийся прием метотрексата может ухудшить течение послеоперационного периода;
- отменить прием лефлуномида за 2 недели до операции, возобновить его прием через 3 дня после оперативного вмешательства;
- лечение сульфасалазином и азатиоприном следует прекратить за сутки до операции и можно возобновить через 3 дня после операции;
- инфликсимаб (ремикейд) отменить за 1 неделю до операции и затем продолжить (при необходимости) через 1-2 недели после операции;
- лечение гидроксихлорохином можно не прерывать;
- во избежание развития надпочечниковой недостаточности рекомендуется применить глюкокортикоидные препараты в день операции в следующих дозах: небольшие оперативные вмешательства — 25 мг гидрокортизона или 5 мг метилпреднизолона внутривенно; средняя по объему операция — 50-75 мг гидрокортизона или 10-15 мг метилпреднизолона внутривенно; большая хирургическая операция — 100-150 мг гидрокортизона или 20-30 мг метилпреднизолона внутривенно; указанные дозы глюкокортикостероидных препаратов можно отменять в течение 1-2 дней; при развитии у больного во время операции явлений надпочечниковой недостаточности следует вводить внутривенно по 50-100 мг гидрокортизона каждые 6 часов.

Показания, противопоказания, вид хирургического вмешательства, конечно, должны обсуждаться совместно с опытным хирургом — специалистом по хирургическому лечению ревматоидного артрита.

Следует отметить целесообразность применения у ряда больных ревматоидным артритом ортезов — особых приспособлений из термопластических материалов, надеваемых во время сна и позволяющих удерживать сустав в удобном физиологическом положении.

Дифференцированная терапия больных ревматоидным артритом

Дифференцированная терапия ревматоидного артрита предполагает применение лекарственных препаратов и немедикаментозных методов лечения в зависимости от активности патологического процесса, выраженности клинического и лабораторного ответов на комплекс лечебных мероприятий, а также висцеральных (внесуставных) проявлений заболевания.

Лечение ревматоидного артрита в зависимости от степени активности воспалительного процесса

Низкая (минимальная) активность ревматоидного артрита характеризуется следующими клиническими и лабораторными признаками:
- DAS28<2,4 (см. раздел «Классификация ревматоидного артрита», с. 1032);
- артралгии;
- припухлость и/или болезненность не более чем в 5 суставах;
- утренняя скованность не более 30-60 минут;
- оценка боли по 10 см шкале ВАШ ⩽ 3 см;
- отсутствие внесуставных проявлений;
- отсутствие ревматоидного фактора в крови больных или присутствие в низких титрах (1:80);
- отсутствие в крови антител к циклическому цитруллинированному пептиду;
- величина СОЭ в пределах 16-30 мм/час;
- уровень С-реактивного белка в крови нормальный или умеренно повышен (⩽ 2N);
- отсутствие эрозий в мелких суставах кистей и стоп (по данным рентгенографии).

Больным ревматоидным артритом с низкой (минимальной) активностью ревматоидного артрита могут быть рекомендованы следующие *лечебные мероприятия*:
- нестероидные противовоспалительные препараты в полных терапевтических дозах (неселективные — при отсутствии факторов риска НПВП-гастроэнтеропатий или селективные ЦОГ-2-ингибиторы при наличии этих факторов риска);
- лечение гидроксихлорохином или сульфасалазином;
- метотрексат (следует отдать предпочтение как «золотому стандарту» лечения ревматоидного артрита, особенно при наличии факторов риска неблагоприятного прогноза, в частности, поражения более чем 2 суставов, длительность заболевания более 2 месяцев);
- внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (при необходимости);
- физиотерапевтическое лечение (см. соответствующий раздел, с. 1154).

Умеренная (средняя) степень активности ревматоидного артрита характеризуется следующими признаками:

- DAS – от 2,4 до 3,7;
- артрит 6-20 суставов;
- длительность утренней скованности до 12 часов;
- оценка боли по 10 см-визуально-аналоговой шкале 3-6 см;
- отсутствие внесуставных (висцеральных) поражений;
- умеренное повышение титров ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду;
- увеличение СОЭ до 31-45 мм/час;
- уровень С-реактивного белка в крови увеличен до величины $>2N$, но $<3N$;
- умеренное сужение суставных щелей и небольшие единичные эрозии в мелких суставах кистей и стоп.

Больным с умеренной активностью воспалительного процесса могут быть рекомендованы следующие *лечебные мероприятия*:

- нестероидные противовоспалительные препараты (неселективные – при отсутствии факторов риска НПВП – гастро-, энтеро-, гепатопатии или селективные ингибиторы при наличии этих факторов риска);
- метотрексат;
- лефлуномид (при наличии противопоказаний к метотрексату или его недостаточной терапевтической эффективности);
- внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (при необходимости);
- системное назначение низких доз глюкокортикостероидных препаратов (при необходимости, в частности, для подавления воспаления в пораженных суставах до начала действия базисных противовоспалительных препаратов);
- при недостаточной эффективности лечения применяют метотрексат в сочетании с лефлуномидом, соли золота, комбинацию метотрексата с циклоспорином А или с другими базисными средствами, или метотрексат (или другой базисный препарат) в сочетании с ингибиторами фактора некроза опухоли-α, или метотрексат (или другой базисный препарат) в сочетании с ритуксимабом;
- физиотерапевтическое лечение (см. соответствующий раздел, с. 1154).

Высокая активность ревматоидного артрита характеризуется следующими клинико-лабораторными проявлениями:

- DAS 28>3,7;
- артрит более 20 суставов;
- быстро развивается нарушение функции суставов;
- утренняя скованность сохраняется на протяжении целого дня;
- оценка боли по 10 см-визуально-аналоговой шкале >6 см;
- наличие внесуставных (висцеральных) поражений;
- в крови определяются высокие титры ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду;
- стойкое увеличение СОЭ – как правило, выше 40-45 мм/час;
- значительные эрозивно-деструктивные изменения костей пораженных суставов.

Больным с высокой активностью ревматоидного артрита рекомендуются следующие *лечебные мероприятия*:

- нестероидные противовоспалительные препараты в полных терапевтических дозах (неселективные – при отсутствии факторов риска НПВП-гастро-, энтеро- или гепатопатии или селективные ингибиторы ЦОГ-2 при наличии указанных факторов риска);
- метотрексат в максимально переносимых дозах;
- при недостаточной эффективности метотрексата назначают комбинированную терапию метотрексатом в сочетании с лефлуномидом или проводят комбинированное лечение метотрексатом (или другим базисным средством) с ингибитором фактора некроза опухоли-α или ритуксимабом; возможны такие комбинации, как метотрексат + сульфасалазин + гидроксихинолин; метотрексат + циклоспорин А;
- внутрисуставное введение глюкокортикостероидов;
- системное назначение глюкокортикостероидов, пульс-терапия глюкокортикоидами;
- плазмаферез.

Лечение рефрактерного варианта течения ревматоидного артрита

В.И.Мазуров, А.М.Лила (2005) характеризуют рефрактерное течение заболевания следующим образом: сохранение высокой клинико-лабораторной активности, признаков персистирующего воспалительного процесса (болезненности и припухлости) в 6 и более суставах, быстрое прогрессирование суставных деструкций и уже имеющихся висцеральных поражений, несмотря на применение не менее 6 месяцев 3 и более базисных препаратов.

При таком течении ревматоидного артрита, по мнению В.И.Мазурова и А.М.Лила (2005), показано проведение программ интенсификации

https://t.me/medknigi

лечения заболевания с последующим подбором базисной терапии. Различают 2 уровня программ интенсификации.

Программы интенсификации I уровня:

- пульс-терапия метилпреднизолоном (метипредом, медролом) – 1000 мг внутривенно капельно на 150-300 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день в течение 3 дней подряд; проводится 3 курса с интервалом 1 месяц;
- комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом по следующей методике: 1000 мг циклофосфамида (циклофосфана) внутривенно капельно на 400 мл изотонического раствора натрия хлорида и 1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно на 150-200 мл изотонического раствора натрия хлорида в 1 день терапии, во 2 и 3 дни проводится пульс-терапия только метилпреднизолоном по 1000 мг внутривенно капельно; проводится 3 курса с интервалом в 1 месяц;
- комбинированная пульс-терапия метотрексатом и метилпреднизолоном: 50 мг метотрексата внутривенно капельно на 250 мл изотонического раствора натрия хлорида и 1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно на 150 мл изотонического раствора натрия хлорида; инфузии выполняются 1 раз в неделю, 3 инфузии на курс лечения.

Программа интенсификации лечения II уровня выполняется при отсутствии эффекта от программ интенсификации I уровня. Методика программы заключается в комбинировании лечения цитостатиками и преднизолоном: 600 мг циклофосфана внутривенно капельно на 400 мл изотонического раствора натрия хлорида 5 дней подряд; 1.5 мг винкристина внутривенно капельно на 400 мл изотонического раствора натрия хлорида в 1 день программы; преднизолон в дозе 60 мг/сут в течение 5 дней с последующим постепенным снижением дозы; проводится 3 курса с интервалами в 21 день. Следует подчеркнуть высокую токсичность этой программы, возможное развитие цитопении. Данную программу, вероятно, возможно рассматривать как своего рода терапию отчаяния и прибегать к лечению по этой программе в самых тяжелых и упорных случаях.

Противопоказаниями к программам интенсификации лечения являются недостаточность кровообращения IIБ ст. и выше (по классификации Н.Д.Стражеско и В.Х.Василенко), дыхательная недостаточность II и III ст., субкомпенсированный сахарный диабет, поражение почек с развитием хронической почечной недостаточности II ст. и выше, токсические поражения печени, вирусный гепатит, наличие очагов хронической инфекции.

Е.Л.Насонов, Д.Е.Каратеев, Р.М.Балабанова резистентными к лечению считают таких больных ревматоидным артритом, лечение которых как минимум двумя базисными препаратами в максимальных дозах (метотрексат 15-20 мг/нед, сульфасалазин по 2 г/сут, лефлуномид по 20 мг/сут) является неэффективным (отсутствие 20% и 50% улучшения согласно критериям Американской коллегии ревматологов).

Такие резистентные формы ревматоидного артрита Е.Л.Насонов и соавт. (2010) предлагают лечить низкими дозами глюкокортикостероидов, а также для преодоления резистентности применять комбинированную терапию стандартными базисными противовоспалительными препаратами и биологическими агентами.

В клинических рекомендациях «Ревматология» ассоциации ревматологов России под ред. Е.Л.Насонова (2010) предлагается следующая **программа лечения резистентного (рефрактерного) ревматоидного артрита**:

- неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (при отсутствии факторов риска, НПВП-гастропатии или энтеропатии);
- селективные нестероидные противовоспалительные препараты (при наличии факторов риска НПВП-гастропатии или энтеропатии);
- низкие дозы глюкокортикостероидов;
- внутрисуставные введения глюкокортикостероидов (при необходимости);
- метотрексат + низкие дозы ингибиторов фактора некроза опухоли-α. При наличии противопоказаний или неэффективности ингибиторов фактора некроза опухоли-α вместо них в лечебную программу включается ритуксимаб.

Лечение раннего ревматоидного артрита

И.В.Беляева, В.И. Мазуров, Т.Н.Трофимова (2007) дают следующее определение этой формы ревматоидного артрита: «ранний ревматоидный артрит – условно выделяемая стадия ревматоидного артрита с длительностью суставного синовиита не более года».

Н.А.Шостак (2005) определяет ранний ревматоидный артрит как «клинико-патогенетическую стадию заболевания, характеризующуюся антигенспецифической активацией CD4+ Т-лимфоцитов, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, пролиферацией сосудистой стенки капилляров с последующей пролиферацией синовиальных клеток и отложением фибрина на синовиальной

оболочке и наличием активного синовиита в течение не более года».

Диагностика раннего ревматоидного артрита сложна и очень актуальна, потому что своевременное, раннее назначение лечения базисными противовоспалительными средствами тормозит развитие эрозивно-деструктивных изменений суставных костей и значительно улучшает прогноз при ревматоидном артрите.

Основными *методами постановки диагноза* раннего ревматоидного артрита являются:

- использование рекомендаций Emery для врачей общей практики (2002), в которых перечислены 3 основных признака, позволяющих заподозрить ревматоидный артрит и, следовательно, побуждающих врача к проведению обследования больного в этом направлении: (1) наличие у пациента более трех пораженных суставов, (2) поражение пястнофаланговых и плюснефаланговых суставов с положительным тестом поперечного сжатия, (3) утренняя скованность более 30 минут;
- тщательный анализ субъективной симптоматики и объективных проявлений суставного синдрома в начале заболевания, при этом врач должен помнить все возможные варианты дебюта ревматоидного артрита:
 а) постепенное течение (в течение нескольких месяцев), нарастание боли и скованности в мелких периферических суставах – проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых, лучезапястных, плюснефаланговых;
 б) развитие вначале острого моноартрита крупных суставов с дальнейшим достаточно быстрым вовлечением в воспалительный процесс мелких суставов кистей и стоп;
 в) «палиндромный ревматизм» в виде повторяющихся атак острого симметричного полиартрита (главным образом, суставов кистей), длительность атак колеблется от нескольких часов до нескольких дней, затем клиника поражения суставов исчезает, в последующем атаки повторяются;
 г) рецидивы бурсита и теносиновиита (чаще всего в области лучезапястных суставов) с клинической симптоматикой запястного канала;
 д) острый полиартрит с множественным поражением мелких и крупных суставов с яркими клиническими проявлениями (чаще у лиц пожилого возраста);
 е) генерализованная полиартралгия (преимущественно у лиц пожилого возраста), может напоминать ревматическую полимиалгию и требует дифференциальной диагностики с ней;
 ж) вариант с системными (внесуставными) проявлениями;
 з) определение в крови ревматоидного фактора и, что особенно важно, антител к цитруллинированному (цитруллинсодержащему) пептиду, указанные исследования необходимо повторять в динамике;
 и) рентгенография пораженных суставов с целью своевременного обнаружения эрозий и других проявлений ревматоидного артрита. Особое значение следует придавать высокоразрешающей рентгенографии с прямым увеличением изображения в 5 и даже 10 раз. 5-кратное увеличение, особенно при использовании высокоразрешающей микрофокусной рентгенографии, позволяет выявить эрозии суставных костей уже через 2 месяца от начала болезни;
 к) использование двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для своевременного выявления субхондрального остеопороза костей запястья, фаланг, пястных костей, что является одним из ранних проявлений ревматоидного артрита;
 л) ультразвуковое исследование пораженных суставов с использованием современных высокоинформативных аппаратов экспертного класса и высокочастотных широкополосных линейных датчиков, работающих в диапазоне 7-20 МГц, обеспечивающих высочайшее точечное разрешение на получаемых изображениях. Для большей точности диагностики при ультразвуковом исследовании суставов рекомендуется использовать следующие дополнительные режимы сканирования:
- цветовое и энергетическое допплеровское сканирование (позволяет выявить неоваскуляризацию синовии как признак воспаления);
- нативную или тканевую гармонику, что позволяет получить более контрастное изображение и лучше визуализировать сухожилия, связки, измененную синовиальную оболочку пораженного сустава;
- режим панорамного сканирования (лучше выявляет поражение периартикулярных тканей);
- трехмерные реконструкции и режим 3D в реальном масштабе времени (4D УЗИ);
- использование ультразвуковой ангиографии (позволяет сделать заключение об активности воспалительного процесса в околосуставных мягкотканевых структурах). Современные методики ультразвукового исследования суставов позволяют оценить состояние синовиальной оболочки и выявить ее воспаление, состояние периартикулярных мягких тканей, сухожилий, а

также выявить выпот в суставе и эрозии суставных костей, визуализировать воспалительный паннус. Использование внутривенного контрастирования для режима черно-белого сканирования с применением второй гармоники, а также цветового допплеровского картирования усиливает изображение воспаленной гиперваскуляризированной синовиальной оболочки. Современные методы ультразвукового исследования суставов в период до 6 месяцев от начала ревматоидного артрита позволяют раньше и более уверенно выявить эрозии внутрисуставных костей по сравнению с рентгенографией суставов. Однако следует учесть, что существуют малодоступные или недоступные зоны для ультразвукового исследования, к которым относятся боковые поверхности 3-4-го пястнофаланговых суставов, локтевые поверхности 1-2-го пястно-фаланговых суставов, лучевая поверхность 5-го пястнофалангового сустава, боковые поверхности запястно-пястных суставов, суставные поверхности межзапястных суставов (на указанные зоны сложно оптимально поместить датчик);
- магнитно-резонансная томография суставов – более чувствительный метод диагностики раннего ревматоидного артрита по сравнению с рентгенографией и ультразвуковым исследованием суставов, позволяет выявить синовиит и рано обнаружить эрозии. Особенно большую диагностическую ценность имеет магнитнорезонансная томография суставов с контрастным усилением (для контрастного усиления МРТ-изображений внутривенно вводятся препараты гадолиния). По данным И.В.Беляева и соавт. (2007), магнитно-резонансная томография выявляет костные эрозии у 77,2% больных ранним ревматоидным артритом, ультразвуковое исследование суставов – у 51,6% больных, рентгенография суставов – у 28% больных;
- артроскопия позволяет диагностировать воспаление синовиальной оболочки, повреждение хряща, выявить эрозии, произвести биопсию синовиальной оболочки.

Основой лечения раннего ревматоидного артрита является медикаментозное лечение, в первую очередь, базисными противовоспалительными препаратами.

Д.Е.Каратеев (2006) называет следующие *основные группы препаратов для лечения раннего ревматоидного артрита*:
- НПВП;
- базисные противовоспалительные препараты традиционные (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин);
- глюкокортикоиды (низкие дозы внутрь, пульс-терапия, внутрисуставное введение);
- биологические препараты – модификаторы иммунного ответа (блокаторы фактора некроза опухоли-α: инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб; антагонист интерлейкина-1β анакинра; блокатор антигеннезависимой стимуляции Т-лимфоцитов абатасепт; блокатор В-лимфоцитов CD20 ритуксимаб).

Все эти группы препаратов описаны выше. *НПВП* выраженно подавляют симптомы ревматоидного артрита, являются средствами симптоматической терапии первого ряда и назначаются в комплексе с базисными (патогенетическими) противовоспалительными средствами.

Регламентирующих документов по выбору базисных препаратов для лечения раннего ревматоидного артрита в настоящее время не существует. Однако можно сослаться на методические рекомендации Д.Е.Каратеева «Ранний ревматоидный артрит: диагностика и лечение» (2005), в которых он указывает, что по совокупности эффективности, переносимости и стоимости лечения препаратами выбора следует считать метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид. Разумеется, основным препаратом для лечения раннего ревматоидного артрита является *метотрексат* – «золотой стандарт» лечения этого заболевания, а при недостаточной его эффективности или непереносимости назначается *лефлуномид*. Он же может применяться в качестве первого базисного противовоспалительного препарата при раннем ревматоидном артрите при наличии риска развития побочных эффектов метотрексата. При невысокой и умеренной активности раннего ревматоидного артрита и отсутствии факторов риска неблагоприятного прогноза и костно-суставных эрозий можно проводить лечение *сульфасалазином*.

Эффективными в лечении раннего ревматоидного артрита являются также биологические препараты – модификаторы иммунного ответа. Наиболее широкое распространение получило комбинированное лечение химерным моноклональным антителом к фактору некроза опухоли-α *инфликсимабом* (ремикейдом) и метотрексатом. Показаниями к назначению комбинированной терапии ремикейдом и метотрексатом при раннем ревматоидном артрите является неэффективность монотерапии метотрексатом или другим базисным противовоспалительным препаратом у больных с выраженной активностью заболевания. Существует также мнение о целесообразности применения комбинированного лечения ремикейдом и метотрексатом с самого начала ревматоидного артрита при высокой его активности.

https://t.me/medknigi

В 2007 г. были опубликованы результаты исследования BeSt, проведенного в 20 ревматологических учреждениях Голландии, целью которого было сравнение эффективности и безопасности четырех стратегий лечения у 508 больных ранним ревматоидным артритом (Goekoop-Ruiterman Y, de Vries-Bouwstra J, Allaart C и соавт., 2007). Больных рандомизировали в группы в зависимости от следующих видов лечения:

1. Последовательная монотерапия стандартными базисными противовоспалительными препаратами (метотрексат, затем сульфасалазин, лефлуномид, в последующем переход на комбинированную терапию метотрексатом и инфликсимабом).
2. Восходящая комбинированная терапия — лечение начинали с метотрексата, при необходимости к нему добавляли сульфасалазин, затем гидроксихлорохин, преднизолон, в последующем переходили на комбинированную терапию метотрексатом и инфликсимабом.
3. Стартовая комбинированная терапия с преднизолоном (лечение начинали с комбинации метотрексата, сульфасалазина и преднизолона в высокой дозе, которую постепенно снижали).
4. Стартовая комбинированная терапия с инфликсимабом (лечение начинали с комбинированной терапии метотрексатом и инфликсимабом).

Результаты исследования BeSt показали, что комбинированная терапия инфликсимабом и метотрексатом у больных ранним ревматоидным артритом приводит к быстрому клиническому ответу и улучшению функционального состояния суставов, а также более эффективно задерживает прогрессирование деструкции суставов, чем последовательная монотерапия стандартными противовоспалительными препаратами. В последующем при значительном и стойком снижении активности ревматоидного артрита на раннем этапе заболевания удается перейти на монотерапию метотрексатом и даже в ряде случаев полностью прекратить лечение базисными противовоспалительными средствами. Целесообразность комбинированной терапии больных ранним ревматоидным артритом инфликсимабом и метотрексатом показана также в исследовании ASPIRE.

Однако следует заметить, что комбинированная терапия раннего ревматоидного артрита метотрексатом и инфликсимабом, вероятно, должна проводиться далеко не всем больным хотя бы потому, что экономически это маловероятно осуществить. Необходимо привести позицию Американской коллегии ревматологов (2008), которая считает, что комбинированная терапия ревматоидного артрита оправдана при наличии высокой активности, сохраняющейся в течение по крайней мере 3 месяцев, особенно при наличии неблагоприятных прогностических факторов (выраженные нарушения функции суставов, внесуставные проявления, наличие в крови ревматоидного фактора, эрозивные изменения суставов).

Таким образом, можно считать, что комбинированная терапия инфликсимабом и метотрексатом обоснована прежде всего больным ревматоидным артритом с высокой активностью и неблагоприятными прогностическими факторами, у которых вероятно быстрое прогрессирование заболевания.

В рекомендациях EULAR по лечению больных ревматоидным артритом с применением синтетических и биологических болезнь-модифицирующих препаратов (2009) также рекомендуется назначение биологических препаратов больным в ранней стадии ревматоидного артрита с сохраняющейся более 3-6 месяцев высокой активностью заболевания при наличии прогностически неблагоприятных факторов.

Эффективным методом лечения раннего ревматоидного артрита является применение *этанерцепта* — рекомбинантного растворимого рецептора к фактору некроза опухоли-α, соединенного с Fc-фрагментом IgG. Этанерцепт блокирует синтез и биологические эффекты фактора некроза опухоли-α. Обсуждается также возможность лечения раннего ревматоидного артрита антагонистом интерлейкина-1β *анакинра* и препаратом абатацепт, подавляющим патологическую активностьТ-лимфоцитов. Эффективным в лечении ревматоидного артрита (в том числе и ранних форм) является *ритуксимаб* (мабтера). Этот препарат представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20 антигенам В-лимфоцитов и назначается при отсутствии эффекта от монотерапии или комбинированной терапии другими базисными препаратами, включая ингибиторы фактора некроза опухоли-α, у больных с выраженной активностью воспалительного процесса.

Следует отметить, что в настоящее время сформировалась точка зрения о том, что в лечении больных ревматоидным артритом предпочтение следует отдавать комбинированному применению базисных противовоспалительных средств, особенно при высокой активности патологического процесса (о комбинировании базисных препаратов см. с. 1130). Наиболее перспективным считается комбинированное лечение инфликсимабом и метотрексатом.

https://t.me/medknigi

Применение глюкокортикостероидов в лечении больных ранним ревматоидным артритом

Глюкокортикостероидные препараты назначаются при раннем ревматоидном артрите по следующим *показаниям* (И.Б.Беляева, В.И.Мазуров, Т.Н.Трофимова, 1997):

- в качестве переходной терапии до развития эффекта базисных противовоспалительных препаратов;
- консолидация эффекта бизисных препаратов (продолжительный прием низких доз глюкокортикостероидов);
- индуцирование ремиссии.

Д.Е.Каратеев (2005) указывает, что низкие дозы глюкокортикоидов (преднизолон до 10 мг/сут или метилпреднизолон до 8 мг/сут) применяются при высокой активности, полиартикулярном поражении, недостаточной эффективности других видов медикаментозного лечения. Средние и высокие дозы глюкокортикоидов (по преднизолону 15 мг/сут и более, обычно 30-40 мг/сут). Д.Е.Каратеев (2005) рекомендует для лечения тяжелых висцеральных поражений при раннем ревматоидном артрите, а в наиболее тяжелых случаях может быть проведена даже пульс-терапия глюкокортикостероидами. В среднем, по вышеперечисленным показаниям глюкокортикостероидная терапия продолжается около 4-6 недель, после чего производится постепенное снижение доз и отмена препаратов или переход на низкие поддерживающие дозы. Разумеется, длительное лечение не всегда целесообразно, учитывая выраженные побочные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии.

В ряде случаев применяется внутрисуставное введение глюкокортикостероидов по тем же показаниям, которые описаны в разделе «Глюкокортикостероидные препараты» (см. с. 1140).

Представляет практический интерес предложение Emery и соавт. (2003) выделять несколько стадий ревматоидного артрита и преимущественную лечебную тактику на каждой стадии:

- **очень ранний ревматоидный артрит**, т.е. ревматоидный артрит в первые 12 недель с момента появления первых клинических симптомов; по мнению авторов (оно основано на результатах многочисленных исследований), на этой стадии заболевания целесообразно применение малых доз глюкокортикостероидов, что приводит к снижению воспалительной активности и ремиссии у 50% больных;
- **ранний установленный артрит** — это форма заболевании, характеризующаяся существованием признаков ревматоидного артрита в соответствии с критериями АРА более 12 недель. Этим больным необходимо назначать базисные (болезньмодифицирующие) противовоспалительные средства, преимущественно метотрексат, лефлуномид, нередко в комбинации с глюкокортикостероидами, перспективно также лечение биологическими модификаторами иммунного ответа (инфликсимабом, этанерцептом);
- **установленный стабильный ревматоидный артрит** — это ревматоидный артрит, существующий более 1 года, который стабильно лечится одним из базисных противовоспалительных препаратов;
- **резистентный ревматоидный артрит** — это форма заболевания, которую лечили одним из базисных препаратов, но при этом воспалительная активность не уменьшилась или появились побочные эффекты базисных препаратов. В этой ситуации предлагается лечение биологическими препаратами, модифицирующими иммунный ответ.

Emery и соавт. (2003) подчеркивают необходимость раннего назначения при раннем ревматоидном артрите (агрессивная тактика лечения) и считают актуальным применение биологически активных агентов — модификаторов иммунного ответа. Спорным, по мнению Emery и соавт. (2003), остается использование глюкокортикостероидов на ранней стадии ревматоидного артрита.

В комплексной терапии больных с тяжелым вариантом раннего ревматоидного артрита могут применяться также методы экстракорпоральной дезинтоксикации: плазмаферез, гемосорбция, криоплазмосорбция и др. Обычно показаниями к проведению плазмафереза являются системные проявления, высокая активность, быстропрогрессирующее течение ревматоидного артрита, недостаточный терапевтический ответ на оптимально проводимое лечение базисными противовоспалительными средствами.

В лечении раннего ревматоидного артрита применяются также после стихания признаков клинико-лабораторной активности физиотерапевтические методы: УФО суставов, фонофорез с гидрокортизоном, магнитотерапия, лазеротерапия, криотерапия, парафино- и озокеритотерапия, электромагнитные поля, в неактивной фазе — радоновые ванны.

https://t.me/medknigi

Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению раннего ревматоидного артрита (2007)

1. Артрит характеризуется распуханием суставов, связанным с болью или скованностью. Пациенты с артритом >1 сустава подлежат осмотру ревматолога оптимально в течение 6 недель после появления симптомов.
2. Клиническое обследование является методом выбора для определения синовиита. В сомнительных случаях полезными для диагностики синовиита могут быть УЗИ, допплеровское сканирование или магнитно-резонансная томография (МРТ).
3. Исключение других заболеваний, кроме РА, требует тщательного сбора анамнеза, клинического обследования, также целесообразно включение следующих лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, уровень трансаминаз, антинуклеарные антитела.
4. Каждому пациенту с ранним артритом, посещающему ревматолога, необходимо определить факторы, на основании которых можно прогнозировать развитие персистирующего или эрозивного артрита: количество болезненных и припухших суставов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (С-РБ), уровень ревматоидного фактора, АЦЦП, рентгенологическое выявление эрозий.
5. Пациентам с риском развития персистирующего и/или эрозивного артрита как можно раньше следует назначать БМАРП, даже если они пока не соответствуют принятым классификационным критериям для ревматологического заболевания.
6. Крайне важным является информирование пациента о заболевании, его терапии и исходе. Образовательные программы, цель которых – борьба с нетрудоспособностью, обусловленной болевым синдромом, и поддержание трудоспособности – можно расценивать как полезное дополнительное средство.
7. НПВП можно рассматривать как симптоматические средства для пациентов после оценки их гастроинтестинального, почечного и кардиоваскулярного статуса.
8. Системные глюкокортикоиды уменьшают выраженность болевого синдрома и воспаление суставов, их следует рассматривать как дополнительную терапию (в основном временную) и часть стратегии назначения БМАРП. Внутрисуставное введение глюкокортикоидов является средством уменьшения выраженности местных симптомов воспаления.
9. Среди БМАРП метотрексат рассматривают как ведущий препарат, его необходимо применять в первую очередь у пациентов с риском развития персистирующего заболевания.
10. Главная цель терапии БМАРП – достижение ремиссии. Регулярный мониторинг активности заболевания и побочных эффектов должен применяться для выбора и изменения терапевтической стратегии (БМАРП, включая биологические).
 В комментариях к 10-й рекомендации эксперты указывают, что оптимальной тактикой является исходная терапия болезньмодифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП) – метотрексатом, или лефлуномидом, или сульфасалазином. Тем не менее, комитет экспертов считает, что существует достаточная доказательная база в отношении использования современных комбинаций БМАРП с применением или без применения препаратов биологической терапии.
11. Нефармакологические воздействия, например динамические упражнения, трудотерапию, гидротерапию, можно рассматривать как дополнение к лечению фармакологическими средствами у пациентов с ранним артритом.
12. Мониторинг активности заболевания включает количество болезненных и припухших суставов, оценку активности болезни пациентом и врачом, СОЭ, СРП. Оценку активности артрита следует проводить 1 раз в 3 мес. до достижения ремиссии. Структурные изменения необходимо оценивать по рентгенографии кистей и стоп каждые 6-12 мес. на протяжении нескольких первых лет болезни. Функциональную оценку следует использовать в дополнение к мониторингу активности заболевания и оценке структурных поражений.

Реабилитация больных ревматоидным артритом

Реабилитация представляет собой комплекс мероприятий, позволяющий больному ревматоидным артритом улучшить качество жизни и приспособиться к новым условиям жизни в обществе и семье. Правильно проводимая реабилитация позволяет (на фоне медикаментозного лечения) предотвратить или отсрочить инвалидность, улучшить функцию опорно-двигательного аппарата, уменьшить болевой синдром.

Реабилитация больных включает комплексное применение медикаментозной терапии, физио-

терапии, массажа, трудотерапии, хирургического лечения, санаторно-курортного лечения. Разумеется, все названные методы применяются после тщательного обследования больного, с учетом показаний и противопоказаний, особенностей течения заболевания, активности воспалительного процесса, состояния функции суставов. Реабилитация должна сочетать методы медицинской, психологической, профессиональной и социальной реабилитации.

Для повышения эффективности реабилитации больных ревматоидным артритом целесообразно использовать следующие мероприятия:

- подготовка квалифицированных специалистов (врачей-реабилитологов, трудотерапевтов, психологов, инструкторов по ЛФК, массажу, физиотерапевтов);
- внедрение методик восстановительного лечения в стационарах, поликлиниках, возможно, в здравпунктах промышленных предприятий;
- создание специализированных реабилитационных отделений с соответствующими лечебными и производственными базами;
- создание подразделений и цехов с облегченными условиями труда на промышленных предприятиях;
- создание специализированных медико-реабилитационных экспертных комиссий (МРЭК) или включение врача-ревматолога в состав комиссии для квалифицированного освидетельствования больных ревматоидным артритом в целях улучшения качества экспертизы и трудовых рекомендаций;
- изготовление в специализированных мастерских и использование больными протезно-ортопедических изделий (ортезов, туторов, корсетов, наколенников, супинаторов и др.) и технических средств для реабилитации (тростей, костылей, колясок, ходунков и др.).

Диспансеризация больных

Диспансерное наблюдение больных ревматоидным артритом осуществляет ревматолог или участковый терапевт. Частота наблюдений пациента врачом: при отсутствии системных проявлений – 2 раза в год, при наличии системных проявлений – 4 раза в год, при отсутствии клинико-лабораторных признаков активности и ФН0-ФН1 – 1-2 раза в год; при лечении базисными противовоспалительными препаратами – 3-4 раза в год.

Ориентировочная периодичность лабораторных исследований:

- общий клинический анализ крови и мочи – 4 раза в год;
- при лечении базисными препаратами: общий анализ крови – не менее 2 раз в месяц, анализ крови на тромбоциты – 1 раз в 1-2 недели, общий анализ мочи – 1 раз в 1-2 недели;
- анализ крови на ревматоидный фактор – 2 раза в год;
- рентгенография суставов – 1-2 раза в год.

В ходе диспансерного наблюдения определяется тактика медикаментозного лечения, в том числе базисными средствами, физиотерапевтического лечения, профилактики обострений, трудоустройства больного, санаторно-курортного лечения.

Кроме того, врач-терапевт или ревматолог принимает участие в реабилитации больного.

Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности, показания и сроки направления на МРЭК

Ревматоидный артрит с нерезко выраженным обострением. Амбулаторное лечение и, следовательно, общий срок временной нетрудоспособности – 18-20 дней. При повторных обострениях – постоянное освобождение по ВКК от тяжелого физического труда, исключение нагрузки на пораженные суставы, неблагоприятных метеоусловий.

Ревматоидный артрит с выраженным обострением. Стационарное лечение – 20-25 дней. Амбулаторное лечение после стационарного – 7-10 дней при первом обострении, 10-15 дней при повторных обострениях. Общий срок временной нетрудоспособности составляет 27-35 дней при первом обострении, 35-45 дней – при повторном.

На МРЭК больные направляются при повторном обострении в зависимости от функциональной недостаточности (ФН) суставов и возможности трудоустройства через ВКК.

Ревматоидный артрит с резко выраженным обострением. Стационарное лечение – 35-40 дней, амбулаторное лечение после стационарного – 15-20 дней, общий срок временной нетрудоспособности – 50-60 дней.

При неэффективности лечения частых обострений, значительных степенях функциональной недостаточности суставов больные направляются на МРЭК ранее 4 месяцев. При затяжном течении РА, но явной положительной динамике временная нетрудоспособность может удлиняться свыше 4 месяцев. При тяжелом течении РА, значительном нарушении функции суставов больные становятся инвалидами II группы, а при утрате способности к самообслуживанию – инвалидами I группы.

https://t.me/medknigi

Лечение синдрома Фелти

Синдром Фелти – вариант ревматоидного артрита, характеризующийся одновременно наличием спленомегалии и выраженной лейкопении. Он развивается приблизительно у 0,5-0,6% больных классическим серопозитивным эрозивным ревматоидным артритом преимущественно в возрасте 30-50 лет, чаще у женщин.

Я.А.Сигидин (2001) указывает, что обычно синдром Фелти проявляется через 10-15 лет от начала ревматоидного артрита, хотя, разумеется, это не абсолютное правило, возможно его развитие и в более ранние сроки. К началу развития синдрома Фелти может произойти ослабление клинических проявлений и активности ревматоидного артрита.

Основными *клинико-лабораторными проявлениями синдрома Фелти*, которые учитываются в постановке диагноза, являются:

- типичная симптоматика ревматоидного артрита;
- снижение массы тела;
- генерализованная лимфаденопатия;
- спленомегалия;
- пигментация кожи лица и конечностей;
- кожные язвы голеней, трудно поддающиеся лечению;
- склонность к частым и длительно протекающим инфекциям;
- лабораторные данные: анемия (в некоторых случаях кажущаяся в связи с разведением за счет увеличенного объема плазмы), лейкопения, нейтропения, возможна тромбоцитопения;
- наличие в крови ревматоидного фактора в высоких титрах;
- обнаружение в крови антител к цитруллинированному пептиду;
- нередкое обнаружение в крови антинуклеарных антител, высоких уровней циркулирующих иммунных комплексов.

В Национальном руководстве «Ревматология» (2008) Ассоциации ревматологов России под ред.Е.Л.Насонова и В.А.Насоновой предлагается следующая *лечебная тактика при синдроме Фелти*:

- основные базисные противовоспалительные средства – соли золота, при неэффективности метотрексат, лефлуномид, циклоспорин;
- пульс-терапия преднизолоном или метилпреднизолоном для коррекции лейкопении и нейтропении; монотерапия глюкокортикостероидами (>30 мг преднизолона в сутки) лишь кратковременно повышает количество лейкоцитов и гранулоцитов, лейкопения и гранулоцитопения рецидивируют после уменьшения дозы глюкокортикостероидов;
- лечение лейкопении и гранулоцитопении макрофагальным колониестимулирующим фактором (начальная доза 3 мг/кг/сутки с последующим повышением) в сочетании с коротким курсом преднизолона в дозе 0,3-0,5 мг/кг/сут. Следует помнить о возможности обострения ревматоидного артрита под влиянием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора;
- при выраженной резистентности синдрома Фелти к проводимому лечению рекомендуется спленэктомия.

Лечение ревматоидного артрита при сочетании с хламидийной инфекцией

В последние годы все большее внимание уделяется проблеме сосуществования ревматоидного артрита и хламидийной инфекции и, соответственно, поражения урогенитального тракта. Имеются уже, правда, пока немногочисленные сообщения о выявлении хламидий или хламидийных антигенов в синовиальной жидкости или синовиальной оболочке у ряда больных ревматоидным артритом.

С.В.Шубин и соавт. (2008) выявили Chl. trachomatis культуральным методом в синовиальной ткани у 2 из 8 больных ревматоидным артритом (25%). Д.В.Буряк (2001) выявил хламидийную инфекцию методом ИФА у 20,9% женщин, больных ревматоидным артритом. A.V.Pertov (2005) обнаружил хламидии методом полимеразной цепной реакции в нейтрофилах синовиальной жидкости у 13,2% больных ревматоидным артритом. Hammer и соавт. (2003), Pavlica и соавт. (2003) также находили хламидии у больных ревматоидным артритом. Клинически хламидийная инфекция у многих больных ревматоидным артритом протекала score неманифестно, у некоторых вообще без клинических проявлений со стороны урогенитальной системы. Наряду с этим у многих больных в анамнезе были упоминания о перенесенной ранее хламидийной урогенитальной инфекции и проведенной антибактериальной терапии.

Присутствие у больного ревматоидным артритом хламидийной инфекции обусловливает определенные особенности течения ревматоидного артрита и его лечения.

Клинические особенности

Клинические особенности ревматоидного артрита, сочетающегося с хламидийной инфекцей:

https://t.me/medknigi

- *гиперемия кожи в области проксимальных межфаланговых суставов* (наиболее типичны припухание и покраснение кожи в области проксимального межфалангового сустава 5 пальца кисти, несколько реже – в области пястнофаланговых суставов 2 или 3 пальцев); иногда появляется припухлость и покраснение кожи в области дистального межфалангового сустава большого пальца. Как указывает проф. Н,Ф.Сорока (2009), «наличие у пациента с ревматоидным артритом припухлости проксимальных межфаланговых суставов V пальца и артрита дистальных межфаланговых суставов первых пальцев кистей с гиперемией кожи над пораженными суставами в 100% случаев ассоциировалось с наличием у больных хламидийной инфекции»;
- *припухлость и покраснение кожи в области суставов больших пальцев стоп* (плюснефаланговых или дистальных межфаланговых);
- *асимметричное поражение суставов кистей* (например, покраснение и припухлость в области правого лучезапястного сустава, отсутствие таких изменений в левом лучезапястном суставе, к тому же артрит проксимальных межфаланговых суставов I-II пальцев одной из кистей можно рассматривать как показание для обследования на наличие у больного хламидийной инфекции);
- *асимметричное припухание голеностопных или коленных суставов* у больных ревматоидным артритом также требует исключения хламидийной инфекции; целесообразно пунктировать коленный сустав у таких больных и исследовать синовиальную жидкость на наличие хламидий в ней методом полимеразной цепной реакции;
- *поражение локтевых суставов*, часто со сгибательными контрактурами и наличием выпота в одном из суставов (у больных ревматоидным артритом без сопутствующей хламидийной инфекции вовлечение локтевых суставов в иммуновоспалительный процесс наблюдается редко и потому считается нехарактерным);
- *наличие талалгий* (болей в пятках, выявление энтезитов);
- *длительное повышение температуры тела* (обычно до субфебрильных цифр), иногда в течение многих месяцев и лет, может быть свидетельством сопутствующей ревматоидному артриту хламидийной инфекции и требует обследования в этом плане;
- *исчезновение имеющегося длительного субфебрилитета* у больного ревматоидным артритом под влиянием антихламидийной антибактериальной терапии и, напротив, повышение температуры тела при назначении метотрексата, так как метотрексат может привести к обострению хламидийной инфекции;
- *высокая лабораторная активность воспалительного процесса* (СОЭ 50-60 мм/час, высокие уровни С-реактивного белка в крови) на фоне умеренных проявлений артрита;
- *серонегативность по ревматоидному фактору*; именно у серонегативных больных ревматоидным артритом чаще развивается сопутствующая хламидийная инфекция;
- *быстрое прогрессирование патологического процесса в крупных суставах*, особенно в тазобедренных, а также в суставах запястья при ассоциации ревматоидного артрита с хламидийной инфекцией.

Тщательный анализ клинических, лабораторных данных и анамнеза большого количества больных ревматоидным артритом в сочетании с хламидийной инфекцией позволил профессору Н.Ф.Сороке (2009) выделить *10 клинических особенностей ревматоидного артрита, ассоциированного с хламидийной инфекцией*:

1. Припухлость и гиперемия кожи над отдельными суставами.
2. Асимметричное поражение суставов кистей.
3. Поражение суставов «исключения» ревматоидного артрита на ранних стадиях болезни (к суставам «исключения», поражение которых не характерно для ревматоидного артрита, относятся дистальные межфаланговые суставы, первый пястнофаланговый сустав (большого пальца кисти), проксимальный межфаланговый сустав мизинца).
4. Наличие у больного ревматоидным артритом энтезитов, талалгий.
5. Артрит локтевых суставов на ранних стадиях ревматоидного артрита или контрактура локтевых суставов.
6. Длительный субфебрилитет.
7. Повышение температуры тела (субфебрилитет) при назначении метотрексата.
8. Высокая активность процесса (по лабораторным показателям) при менее выраженных клинических проявлениях артрита (СОЭ свыше 50 мм/час).
9. Серонегативный артрит с деструкцией отдельных суставов.
10. Деструктивные изменения в суставах IV-V пальцев стоп.

Согласно данным профессора Н.Ф.Сороки (2009), в Республике Беларусь ревматоидный артрит протекает на фоне сопутствующей хламидийной инфекции не реже, чем в 15% случаев. Н.Ф.Сорока аргументирует точку зрения, соглас-

https://t.me/medknigi

но которой в ряде случаев у генетически предрасположенных а артриту лиц именно Chl.trachomatis является триггерным механизмом и, возможно, даже этиологическим фактором развития ревматоидного артрита. При этом не исключается, что на этапе сформировавшегося иммунопатологического процесса роль самой хламидийной инфекции может значительно уменьшаться или даже совсем исчезнуть, а артрит будет развиваться по законам самоподдерживающегося аутоиммунного воспалительного процесса в ревматоидный артрит с вышеизложенными клиническими особенностями. Н.Ф.Сорока (2009), учитывая все вышеизложенное, рекомендует при обнаружении у больного ревматоидным артритом хламидийной инфекции формулировать клинический диагноз как «ревматоидный артрит, ассоциированный с хламидийной инфекцией».

Особенности лечения ревматоидного артрита, ассоциированного с хламидийной инфекцией

1. Обязательная санация, тщательное лечение урогенитальной инфекции. Успешно проведенное антибактериальное противохламидийное лечение способствует наступлению клинико-лабораторной ремиссии ревматоидного артрита и предупреждает повторные обострения.
2. При ревматоидном артрите, ассоциированном с хламидийной инфекцией, может иметь место недостаточная эффективность или полная неэффективность основного базисного препарата метотрексата. Предполагается, что это обусловлено имунодепрессантным влиянием метотрексата и активизацией под его влиянием хламидийной инфекции, и это может даже вызывать обострение заболевания. Принято считать, что у таких больных лечение ревматоидного артрита лучше проводить сульфасалазином и лефлуномидом (арава), которые в этой ситуации оказываются эффективнее метотрексата.
3. При наличии у больного ревматоидным артритом, который ассоциирован с хламидийной инфекцией, выраженного поражения одного из крупных суставов (коленного, локтевого, лучезапястного) со значительным отеком и гиперемией кожи над ним, с синовитом, рекомендуется произвести пункцию сустава, исследовать жидкость на наличие хламидийной инфекции и при ее обнаружении ввести внутрисуставно рифампицин с возможными повторными пункциями до ликвидации синовиита.

Таблица 67.43. Критерии для оценки риска прогрессирования недифференцированного артрита в ревматоидный артрит[1]

Признак	Балл
Возраст	X0,02
Пол	-
Женский	0,5
Мужской	0
Распределение поражения суставов	-
Мелкие суставы кистей и стоп	0,5
Симметричные поражения суставов	0,5
Поражения суставов верхних конечностей	1
Поражения суставов верхних и нижних конечностей	1
Утренняя скованность (мм ВАШ)	-
26-90 мм	1
Более 90 мм	2
Количество болезненных суставов	-
4-10	0,5
11 и более	1
Количество припухших суставов	-
4-10	0,5
11 и более	1
Уровень С-РБ	-
5-50 мг/л	0,5
Более 51 мг/л	1,5
Анализ на РФ	-
Отрицательный	0
Положительный	1
Анализ на анти-ЦЦП антитела	-
Отрицательный	0
Положительный	2

При сумме балов 8 и более прогрессирование недифференцированного артрита в РА наблюдают в 100% случаев, в то время как при сумме 6 баллов заболевают менее 4% пациентов.

4. Если больному, страдающему ревматоидным артритом, ассоциированным с хламидийной инфекцией, проводят лечение инфликсимабом (моноклональные антитела против провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли-α), необходимо помнить, что инфликсимаб может вызвать обострение хламидийной инфекции, и следует решить вопрос о возможном временном

https://t.me/medknigi

прекращении лечения этим препаратом и необходимости противохламидийной терапии.

5. При лечении хламидийной инфекции у больного ревматоидным артритом не следует применять иммуностимуляторы (циклоферон, полиоксидоний и др.), так как они могут вызвать обострение воспалительного иммунопатологического процесса в суставах и утяжеление течения заболевания.
6. Проводя антибактериальное лечение хламидийной инфекции у больного ревматоидным артритом, следует особое внимание обратить на состояние печени и избегать применения гепатотоксичных препаратов (в частности, доксициклина и других тетрациклинов).

Ведение больных с недифференцированным артритом

Диагноз раннего ревматоидного артрита сложен, а иногда невозможен, или неточен, или вероятен. Практический врач может оказаться в ситуации, когда у пациента есть клинические признаки артрита, но определенности в отношении именно ревматоидного артрита нет, по сути больной попадает в категорию больных с подозрением на ревматоидный артрит. Разумеется, в этом случае необходимо использовать все доступные современные лабораторные и инструментальные методы диагностики (они изложены в разделе «Лечение раннего ревматоидного артрита»), продолжать проводить дифференциальную диагностику, однако если точно диагностировать ревматоидный артрит не удается, можно воспользоваться термином «недифференцированный артрит» или «вероятный ревматоидный артрит». В МКБ-Х этому термину соответствует рубрика «М06.9 – Ревматоидный артрит неуточненный». Риск прогрессирования недифференцированного артрита в ревматоидный артрит можно оценить на основании критериев, представленных в **табл. 67.43**.

Д.Е.Каратеев (2005) предлагает вести больных «недифференцированным артритом» следующим образом:

- продолжать динамическое наблюдение и обследование больного (в том числе используя серологические тесты и инструментальные методы) не реже 1 раза в 3 месяца;
- проводить до уточнения диагноза лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и внутрисуставными инъекциями глюкокортикостероидных препаратов;
- при сохранении стойкого артрита на протяжении 6-8 недель наблюдения обсудить возможность уточнения диагноза и решить вопрос о назначении болезньмодифицирующих препаратов (базисных противовоспалительных средств) сульфасалазина или метотрексата.

https://t.me/medknigi

68 Лечение реактивных артритов

Реактивные артриты — иммуновоспалительные (негнойные) заболевания суставов, развивающиеся вскоре (обычно не позже, чем через 4 недели) после острой кишечной или урогенитальной инфекции (определение IV Международного рабочего совещания по реактивным артритам — Берлин, 1999).

Такое же определение реактивного артрита приводится и в клинических рекомендациях «Ревматология» Ассоциации ревматологов России (2010).

В национальном руководстве Великобритании по реактивным артритам, приобретенным половым путем (2008), реактивным артритом обозначается стерильное воспаление синовиальной оболочки, сухожилий и фасций, в отдаленном периоде спровоцированное инфекцией, обычно гастроинтестинальной или генитальной. Реактивный артрит, обусловленный инфекцией, передаваемой половым путем, обозначается термином «реактивный артрит, приобретенный половым путем».

Многие ревматологи пользуются другим определением: «реактивные артриты — это негнойные иммуновоспалительные заболевания суставов, развивающиеся в ответ на внесуставную инфекцию, при которой предполагаемый этиологический агент не может быть выделен из сустава на обычных питательных средах» (Э. Р. Агабабова, 1999; 2007 и др.). Это определение важно в следующем плане. Долгое время реактивные артриты считали «стерильными», понимая под этим то обстоятельство, что из полости сустава не удавалось выделить ни живой микроорганизм, вызвавший артрит, ни его антигены (обычно при этом пользовались традиционными методами исследования, в том числе и стандартными питательными средами). Однако в настоящее время благодаря новым современным технологиям, в частности, молекулярным методам диагностики, из суставных тканей и синовиальной жидкости удается выделить бактериальные ДНК или РНК и отдельные антигены микроорганизмов, и даже непосредственно хламидии (при посеве синовиальной жидкости на специальные среды — культуры клеток McCoy, Hela и др.).

С. В. Шубин и соавт. (2008) методом выделения в культуре клеток McCoy исследовали биоптаты синовиальной оболочки, полученные при артроскопии коленных суставов у больных реактивным артритом с целью выделения жизнеспособных Chl. trachomatis. Эти микроорганизмы были выявлены в синовиальной оболочке у 52,6% больных урогенным реактивным артритом. У части больных хламидии выделялись из синовиальной ткани даже в случае невыявления их в урогенитальном тракте (однако ранее у этих больных хламидии выявлялись в мочеполовом очаге, по поводу чего проводилось лечение антибиотиками).

Branigan P. J. и соавт. (1996), Nikkari S. и соавт. (1997) обнаружили ДНК *Chlamydia trachomatis* в клетках синовиальной оболочки и в синовиальной жидкости больных реактивным артритом. Li и соавт. (1996), Vittecoq O. и соавт. (1997) выделили из синовиальной жидкости больных реактивным артритом ДНК уреаплазмы, Tully J. и соавт. (1995) — mycoplasma pneumoniae и mycoplasma genitalium.

Учитывая эти данные, «стерильность сустава при реактивном артрите» можно подвергнуть сомнению, в то же время остается неизменным положение о негнойном характере воспаления сустава при реактивном артрите.

Реактивный артрит относится к серонегативным спондилоартропатиям, которые объединяют группу воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, характеризующихся сходством клинических проявлений, рентгенологических изменений суставов, наличием сакроилеита (спондилита), нередко связью с кишечной или мочеполовой инфекцией, отсутствием в крови ревматоидного фактора и высокой степенью ассоциации с антигеном гистосовместимости HLA-B27. Роль HLA-B27 (антигена главного комплекса гистосовместимости) в развитии реактивного артрита очень велика.

- HLA-B27 участвует в клеточных иммунных реакциях, представляет микроорганизмы цитотоксическим Т-лимфоцитам, при этом может развиваться гипериммунный ответ.
- Антиген HLA-B27 имеет сходные белки (антигенные детерминанты) с белками микроорганизма (теория микробной мимикрии), что обусловливает направленность иммунного ответа как против микроорганизма, вызывающего развитие заболевания, так и против собственных тканей макроорганизма. В силу указанных обстоятельств развивается повреждение собственных тканей сустава и поддерживается воспалительный суставной процесс.

https://t.me/medknigi

- Антиген HLA-B27 выявляется у 65–80% больных реактивным артритом, при этом, если пусковым фактором послужила инфекция Shigella, антиген HLA-B27 определяется в 80–90% случаев, если *Yersinia* — в 70–80% случаев, если *Chlamydia* — в 40–50% случаев. Наличие HLA-B27 у больных реактивным артритом принято считать маркером более тяжелого и более устойчивого к лечению варианта заболевания. Учитывая вышеизложенное, следует считать наиболее правильным и современным определение реактивного артрита, которое приводят Т. В. Казакова, М. А. Рашид, Н. А. Шостак, Н. Ю. Карпова (2010): «Реактивный артрит — иммуноопосредованный синовиит, который развивается вследствие медленных бактериальных инфекций и характеризуется внутрисуставной персистенцией жизнеспособных некультивируемых бактерий и/или антигенов, синтезируемых метаболически активными бактериями в суставе и/или в отдаленных органах».

Подробно о терминологии и сущности серонегативных спондилоартропатий см. в главе «Лечение серонегативных спондилоартропатий».

Н. Ф. Сорока, И. А. Воронько (2007) предлагают применять термин «реактивная артропатия» как более широкое понятие, отражающее не только патологию непосредственно суставов в виде артрита, но и объединяющего наряду с артритом артралгию, энтезиты/энтезопатии, тендиниты, ахиллодинию и подошвенный апоневрозит. Это предложение представляется обоснованным и рациональным, тем более что термин «реактивная артропатия» применяется в МКБ-10. К реактивным артропатиям, в частности, хламидиеиндуцированным, авторы относят полиартралгии, моно- и олигоартриты, спондилоартриты, полиартриты (код по МКБ-10: М 02 Реактивные артропатии).

Частота реактивных артритов велика. В ревматологических стационарах 1/3 госпитализированных больных — это больные с реактивным артритом, поступившие для лечения и окончательного установления диагноза (в последующем диагноз реактивного артрита подтверждался).

Согласно данным Kvien и соавт. (1994), частота реактивных артритов хламидиеиндуцированных составляет 4,6 на 100 000 населения, а вызываемых энтеробактериями — 5,0 на 100 000 населения, причем пик заболеваемости приходится на 20–30 лет, мужчины болеют значительно чаще (соотношение мужчин и женщин среди больных реактивным артритом составляет приблизительно 24–25 : 6).

Этиология реактивных артритов

В настоящее время принято считать, что реактивные артриты ассоциируются:

а) **с острой кишечной инфекцией**, вызываемой *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri*.

Такие реактивные артриты называют постэнтероколитическими, причем ведущую роль среди всех возбудителей в этой группе играют иерсинии.

б) **с острой урогенитальной инфекцией**, вызываемой *Chlamydia trachomatis*.

Реактивные артриты, вызванные *Chlamydia trachomatis*, обозначают также как урогенитальные хламидиеиндуцированные (хламидиеассоциированные) реактивные артриты. Это наиболее частая форма реактивного артрита, она составляет 70–80% всех случаев реактивного артрита.

На международном совещании по реактивным артритам (Берлин, 1999) была согласована позиция по перечню микроорганизмов, которые могут вызвать реактивный артрит. Были названы лишь 5 возбудителей, перечисленных выше (иерсинии, сальмонеллы, шигеллы, кампилобактерия кишечная, *Chlamydia trachomatis*). В отношении роли других микроорганизмов единого мнения не сформировалось, хотя можно считать, что и другие инфекционные агенты способны вызвать реактивный артрит. Однако было решено другие формы артритов (например, после или в ходе стрептококковой или вирусной инфекции) не относить к реактивным, а именовать как «артриты, связанные с инфекцией». Объясняется это прежде всего тем, что другие виды инфекции не ассоциированы с антигеном HLA-B27, в то время как возбудители, вызывающие реактивный артрит (иерсинии, шигеллы, сальмонеллы, кампилобактерии, *Chlamydia trachomatis*) ассоциированы с HLA-B27 у подавляющего большинства больных.

Достаточно распространенным является мнение о роли *Ureaplasma urealyticum* в развитии реактивного артрита (Schaeverbere T. и соавт., 1995; Horowitz S. и соавт., 1994; Vittecoq O. и соавт., 1997). Однако следует отметить, что уреаплазменные реактивные артриты все же встречаются реже по сравнению с хламидийными.

В национальном руководстве Великобритании по ведению больных реактивным артритом, ассоциированным с половым путем передачи (2008), подчеркивается возрастание роли вируса иммунодефицита в странах Африки в развитии спондилоартрита и реактивного артрита.

Итак, можно заключить, что согласно современным литературным данным, основными причинными микроорганизмами, вызывающими развитие реактивного артрита, являются: *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexmeri*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*. Средняя частота развития реактивного артрита при инфицировании названными возбудителями составляет (цит.: Т. В. Казакова и соавт., 2010):

- *Chlamydia trachomatis* — 1%;
- *Campylobacter jejuni* — 2–3%;
- *Shigella flexneri* — 1,2%;
- *Salmonella* — 1,2–14%;
- *Yersinia enterocolitica* — 5–33%.

Основные современные сведения о патогенезе реактивного артрита

Считаем необходимым привести основные сведения о патогенезе реактивного артрита, важные для понимания обоснованности патогенетической терапии у ряда больных.

1. Генетическая предрасположенность к реактивному артриту, ассоциированному с антигеном HLA-B27. Этот антиген обнаруживается в 80–90% случаев при инфицировании *Shigella*, в 70–80% при РеА, вызванных *Yersinia*, у 40-50% больных после инфицирования хламидией.
2. Представление молекулой HLA-B27 артритогенного (артритиндуцирующего) пептида цитотоксическим Т-лимфоцитам.

 Установлено, что в клеточной стенке этиотропных бактерий, вызывающих реактивный артрит, содержатся артритогенные пептиды, в частности, «протеин теплового шока». Этот артритогенный пептид связывается с антигеном HLA-B27 и в таком виде представляется цитотоксическим Т-лимфоцитам (CD8+), которые активируются и интенсивно пролиферируют.

 В последние годы появились новые представления, уточняющие роль HLA-B27 в развитии иммуновоспалительных процессов:

 - собственная перестройка HLA-B27 — изменение синтеза тяжелых цепей HLA-B27. В 2000 г. Colbert R. A. и соавт. предложили теорию патогенеза реактивного артрита, согласно которой под влиянием липополисахаридов клеточной стенки этиологически значимых микроорганизмов в процессе антигенной обработки в моноцитах пациента происходит неправильная сборка тяжелых цепей HLA-B27, и это ведет к аккумуляции молекул HLA-B27 в эндоплазматической сети этих моноцитов. Этот процесс в свою очередь активирует стрессорные сигнальные пути эндоплазматической сети моноцитов: (а) активацию нуклеарного фактора кВ (NF-кВ) моноцитов, следствием чего является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО-α; (б) активацию генов-мишеней и киназ, участвующих в фосфорилировании внутриклеточных белков, регулирующих генную экспрессию;
 - аутоэкспонирование — участки тяжелых цепей молекулы HLA-B27, свободные от β2-микроглобулина и пептидов, подвергаются спиралевидному перекручиванию в α2 и α3-доменах молекулы, что приводит к экспонированию специфических участков (идентичных лигандам HLA-B27), которые занимают собственные места прикрепления. Указанные процессы в итоге индуцируют воспалительный ответ.
3. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов.

 В патогенезе реактивного артрита огромную роль играет гиперпродукция провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α и др.), которые вызывают воспаление синовиальной оболочки, повреждение тканей сустава. Продукция провоспалительных цитокинов осуществляется макрофагами, Т-лимфоцитами. Способствует гиперпродукции провоспалительных цитокинов также артритогенный пептид (протеин теплового шока).
4. Развитие аутоиммунного воспалительного процесса в суставе.

Повреждение синовиальной оболочки суставов под влиянием цитотоксических Т-лимфоцитов, провоспалительных цитокинов, артритогенного пептида сопровождается образованием аутоантител к поврежденным компонентам синовии. Кроме того, образуются антитела к артритогенному пептиду, которые в силу антигенной общности артритогенного пептида и компонентов синовии, перекрестно взаимодействуют также и с ней. Далее формируются иммунные комплексы, активируется система комплемента, развивается иммуновоспалительный процесс в суставах, что и определяет клинику реактивного артрита.

Классификация реактивного артрита

В МКБ-10 представлена следующая классификация:

M 02 — Реактивные артропатии

M 02.0 — Артропатии, сопровождающие кишечный шунт

M 02.1 — Постдизентерийная артропатия

М 02.2 — Постиммунизационная артропатия
М 02.3 — Болезнь Рейтера
М 02.8 — Другие реактивные артропатии
М 02.9 — Реактивная артропатия неуточненная.

В клинической практике наиболее широкое распространение получила классификация, учитывающая этиологию, течение реактивного артрита, активность воспалительного процесса в суставах, степень функциональной недостаточности суставов.

Клиническая классификация реактивного артрита

I. Этиологические формы (с указанием микроорганизма, вызвавшего реактивный артрит):

- постэнтероколитический (развившийся после перенесенной иерсиниозной, сальмонеллезной, кампилобактерной или шигеллезной инфекции);
- урогенитальный («сексуально приобретенный, хламидиеиндуцированный реактивный артрит, вызванный *Chlamydia trachomatis*).

II. Течение реактивного артрита:

- острый (длительность течения не более 6 месяцев);
- хронический (длительность течения более 6 месяцев в соответствии с рекомендациями международного совещания в Берлине, 1999);
- рецидивирующий (новая суставная атака после ремиссии реактивного артрита, продолжавшейся не менее 6 месяцев).

В клинических рекомендациях «Ревматология» Российской Ассоциации ревматологов различают острый (менее 6 месяцев), затяжной (от 6 до 12 месяцев) и хронический (более 12 месяцев) реактивный артрит.

III. Степень активности:

- низкая (I),
- средняя (умеренная) (II),
- высокая (III),
- ремиссия (неактивная фаза).

IV. Степень функциональной недостаточности суставов (ФНС):

- ФНС I — профессиональная способность и способность к самообслуживанию сохранены, возможны легкие ограничения;
- ФНС II — профессиональная способность утрачена, способность к самообслуживанию сохранена;
- ФНС III — способность к самообслуживанию утрачена.

Основные клинические проявления реактивного артрита

Особенности клинического течения реактивных артритов позволяют сформулировать основные положения, которые следует учитывать при постановке диагноза:

- развитие заболевания, как правило, у лиц *молодого возраста* (обычно в 20–40 лет);
- более частое развитие реактивного артрита у *мужчин* по сравнению с женщинами (соотношение мужчин и женщин 20 : 1);
- констатация *хронологической связи реактивного артрита с перенесенной кишечной или урогенитальной инфекцией* (реактивный артрит развивается через 2–4 недели после эпизода инфекционного энтероколита или мочеполовой инфекции). В национальном руководстве Великобритании по ведению реактивного артрита, приобретенного половым путем (2008), подчеркивается, что в течение 3 месяцев, предшествующих появлению артрита, обычно имели место половые контакты, причем часто с новыми партнерами. У 88% больных артрит развивается в течение 30 дней с момента сексуального контакта, а средняя продолжительность интервала между появлением симптомов со стороны половых путей и артритом составляет 14 дней. Однако, как указывает R. Draper (2009), у 10% больных может не быть четких симптомов предшествующей инфекции. Течение урогенитальной инфекции у многих больных вообще может быть латентным;
- *острое начало реактивного артрита* у большинства больных (недомогание, слабость, лихорадка, суставной синдром);
- *асимметричный олигоартрит* с поражением одного или нескольких суставов (но обычно менее 6) с преимущественной локализацией в суставах нижних конечностей (чаще всего коленные, голеностопные и суставы стоп); при выраженной активности воспалительного процесса вовлекаются суставы верхних конечностей;
- *поражение мелких суставов стоп* с развитием характерной «сосискообразной» дефигурации пальцев за счет периартикулярного отека;
- *«лестничный» тип поражения суставов* при прогрессировании реактивного артрита — множественное поражение суставов с последовательным их вовлечением снизу вверх (суставы пальцев стоп → голеностопный сустав → коленный сустав); возможно вовлечение суставов другой нижней конечности (симптом «спирали»);

https://t.me/medknigi

- *развитие бурситов, тендовагинитов, энтезопатий (*воспалительного процесса в области прикрепления мышц, сухожилий или связок к костям или капсулам суставов). Особенно характерны энтезиты, энтезопатии пяточных областей (энтезиты ахиллова сухожилия, подошвенного апоневроза — подошвенный фасциит). Энтезопатии наблюдаются у 40–80% больных урогенитальным реактивным артритом и несколько реже — при энтероколитическом варианте заболевания;
- *формирование плоскостопия* при хроническом течении реактивного артрита с поражением суставов предплюсны и связочного аппарата стоп;
- *появление синдрома боли в нижнем отделе спины* у 50% больных (в связи с развитием спондилита, спондилоартрита, сакроилеита, энтезитов в поясничном отделе; анкилозирование при спондилоартрите, в отличие от болезни Бехтерева, не развивается);
- наличие *поражений кожи и видимых слизистых оболочек*, как правило, у больных с урогенитальной формой реактивного артрита (кератодермия, уртикарная или узелковая сыпь, узловатая эритема, циркулярный баланит, баланопостит, малоболезненные эрозии слизистой оболочки полости рта, глоссит, поражение ногтей);
- *поражение глаз* у 25–35% больных (обычно при урогенитальной форме реактивного артрита) в виде конъюнктивита, ирита, иридоциклита, кератита, эписклерита;
- частое наличие *внесуставных проявлений реактивного артрита*: лихорадки, периферической лимфаденопатии, потери массы тела, миокардита с развитием атриовентрикулярной блокады различных степеней и нарушением сердечного ритма, перикардитом, иногда сердечной недостаточностью, в редких случаях с формированием аортита, аортального вальвулита, недостаточности клапана аорты. При длительном течении реактивного артрита, высокой активности воспалительного процесса возможно развитие иммунокомплексного гломерулонефрита, амилоидоза почек;
- у многих больных отмечается *семейный анамнез* спондилоартрита или ирита.

Болезнь и синдром Рейтера

Болезнь Рейтера и синдром Рейтера рассматриваются как варианты реактивного артрита, при которых наряду с поражением суставов имеется поражение глаз, кожи, мочеполовой системы (уретро-окуло-кожно-синовиальный синдром). В 1916 г. немецкий военный врач Ганс Рейтер описал триаду клинических признаков (негонококковый уретрит, конъюнктивит, артрит) у молодого немецкого офицера с дизентерией. В 1916 г. Фиссинжер и Лерой описали 4 пациентов с окуло-уретро-синовиальным синдромом, связанным с острой дизентерией. В настоящее время таких случаев регистрируется много.

Долгие годы различали (многие ревматологи и сейчас продолжают различать) болезнь и синдром Рейтера. Под болезнью Рейтера понимали уретро-окуло-кожно-синовиальный синдром, обусловленный мочеполовой хламидийной инфекцией, а синдромом Рейтера называли тот же клинический симптомокомплекс, развивающийся после острой кишечной инфекции. В настоящее время большинство ревматологов считает не обязательным и даже мало аргументированным такое подразделение. К тому же из этических соображений не рекомендуется называть фамилию Рейтера, так как он в годы 2-й мировой войны проводил медицинские эксперименты на узниках концлагерей. Тем не менее, в классификации МКБ-10 болезнь Рейтера присутствует.

Внесуставные проявления реактивных артритов

Урогенитальный синдром развивается преимущественно на фоне урогенитальной хламидийной инфекции и проявляется у мужчин баланопоститом, уретритом, простатитом, орхитом, у женщин — вульвовагинитом, циститом, кольпитом, цервицитом, эрозиями шейки матки, уретритом. Следует еще раз подчеркнуть, что урогенитальная хламидийная инфекция может не иметь ярких клинических проявлений, протекать скрыто и часто требует активного ее выявления. Следует помнить, что в ряде случаев единственным симптомом уретрита бывает лейкоцитурия (причем даже не постоянная, а эпизодическая), а рези и жжение при мочеиспускании отсутствуют. Уретрит может принимать затяжное течение, неоднократно рецидивировать и, соответственно, поддерживать рецидивирующее течение реактивного артрита. Обнаружение гонококковой инфекции половых путей не исключает диагноз реактивного артрита, так как хламидийная и гонококковая инфекции могут сочетаться.

Глазной синдром. Поражение глаз проявляется чаще всего двусторонним катаральным конъюнктивитом, который развивается обычно параллельно с уретритом. Исключительно редко наблюдается односторонний конъюнктивит. У

https://t.me/medknigi

большинства больных конъюнктивит длится от нескольких дней до 2 недель, однако возможно значительно более продолжительное течение конъюнктивита (до 2-х месяцев и дольше), что наблюдается прежде всего при длительном существовании и рецидивирующем течении первичного инфекционного очага. Поражение глаз может, хотя и реже, проявляться эписклеритом, а также тяжело протекающими иритами, иридоциклитами, увеитом.

Кожный синдром. Поражения кожи и слизистой оболочки полости рта наблюдаются у 55–80% больных реактивным артритом. Наиболее частое поражение кожи — псориазоподобные высыпания, которые иногда бывает очень трудно отличить от истинного псориаза. Характерно также развитие кератодермии, которая локализуется преимущественно в области подошв и проявляется резко выраженным гиперкератозом, шелушением кожи и ее растрескиванием. Кератодермия может локализоваться также в области ладоней.

У некоторых больных (как правило, при хламидиеиндуцированном реактивном артрите) отмечается поражение слизистой оболочки полости рта в виде афтозного стоматита с появлением безболезненных поверхностных эрозий. В очагах таких поражений можно обнаружить хламидии.

Поражение внутренних органов

У небольшого количества больных (5–10% случаев) развивается миокардит, который обычно проявляется ощущением сердцебиений, нарушениями сердечного ритма и проводимости, реже — дилатацией левого желудочка, исключительно редко обнаруживается фибринозный перикардит и даже поражение (недостаточность) клапана аорты. Миокардит в силу малой выраженности клинических признаков проявляется прежде всего электрокардиографическими изменениями: различного вида экстрасистолами, атриовентрикулярной блокадой разной степени, снижением амплитуды зубца T во многих отведениях или даже его инверсией.

Поражение почек бывает исключительно редко. Так, например, Konttinen и соавт. (1987) описали IgA-нефропатию при реактивном артрите. Встречаются единичные указания на возможность развития других вариантов гломерулонефрита, но это наблюдается очень редко. Вместе с тем, как указывает Toivanen и соавт. (2003), у 50% больных реактивными артритами имеют место протеинурия, микрогематурия, которые требуют тщательной дифференциальной диагностики и исключения связи этих изменений с воспалительными урогенитальными заболеваниями. У некоторых больных наблюдается даже эрозивно-язвенный проктосигмоидит, умеренно выраженный. Обычно он не требует специального интенсивного лечения, уменьшается и затем исчезает по мере стихания воспалительных изменений со стороны суставов.

К редким проявлениям реактивного артрита относятся тромбофлебиты нижних конечностей, подкожные узелки, менингоэнцефалиты и парезы некоторых нервов (Kousa M., 1978; Csonka G. W., 1979).

Приблизительно у 10% больных отмечаются лихорадка и снижение массы тела (Toivanen A., 2003).

Течение реактивного артрита в определенной мере зависит от этиологического варианта. Постэнтероколитический реактивный артрит обычно продолжается около 3–6 месяцев, реже наблюдается рецидивирующее и даже хроническое течение.

Напротив, реактивные артриты, обусловленные урогенитальной инфекцией, у 50% больных приобретают рецидивирующее течение (Hamadulay S. S., Glynne S. J., Keat A., 2006; Flores D. и соавт., 2003; Csonka G., 1979), а у 17% больных протекают хронически.

Leirisalo M. и соавт. (1982) отмечают, что приблизительно у 15% больных реактивным артритом наблюдаются локомоторные ограничения, обусловленные эрозивными повреждениями плюснефаланговых, коленных и тазобедренных суставов или сакроилеитом и спондилитом. Возможно даже прогрессирующее течение реактивного артрита с вовлечением в патологический процесс новых суставов и постепенной генерализацией и упорством течения суставного синдрома с развитием в конечном итоге хронического ревматоидноподобного полиартрита (А. Ю. Бельгов, 2009).

Flores D. и соавт. (2003), Good A. E. (1979) указывают, что у 23% больных с тяжелым течением реактивного артрита, приобретенного половым путем, возможно в последующем развитие анкилозирующего спондилоартрита, а у 37% больных с продолжительностью заболевания 15 лет — сакроилеита. Остается невыясненным вопрос, является ли развитие анкилозирующего спондилоартрита осложнением реактивного артрита или отражением независимого развития двух этих заболеваний в условиях генетической предрасположенности.

У отдельных больных развивается рецидивирующий острый передний увеит, формируется катаракта, наступает слепота (Leirisalo M. и соавт., 1982).

Клиническое течение реактивного артрита

У большинства больных клинические проявления реактивного артрита через 3–12 месяцев значительно уменьшаются или даже полностью стихают. При реактивных артритах, приобретенных половым путем, возможно выраженное активное (агрессивное) течение заболевания с формированием эрозивных изменений и деформаций суставов.

У 30–50% таких больных артрит приобретает рецидивирующий характер, причем каждый рецидив чаще всего связан с новым половым контактом и реинфицированием.

После купирования острых проявлений реактивного артрита у многих больных в течение длительного времени могут сохраняться полиартралгии, боль в спине, энтезопатии.

Весьма актуальной проблемой является сакроилеит, который наблюдается у 30–35% больных с реактивным артритом, вызванным мочеполовой инфекцией, и лишь у 10–15% больных реактивным артритом, обусловленным кишечной инфекцией. Сакроилеит чаще развивается при тяжелом и рецидивирующем течении реактивного артрита. Наиболее важным методом диагностики сакроилеита является магнитно-резонансная томография (при рентгенографии крестцово-подвздошных суставов изменения в них обнаруживаются не всегда).

Т. В. Казакова и соавт. (2010) приводят следующие *предикторы тяжелого течения реактивного артрита* в дебюте заболевания:

- артрит тазобедренного сустава;
- боли в пятке;
- СОЭ больше 30 мм/час;
- малая эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов;
- выраженная скованность в поясничном отделе позвоночника;
- дактилит («сосискообразные» пальцы);
- олигоартрит;
- начало заболевания в возрасте до 16 лет;
- наличие HLA-B27.

Наличие артрита тазобедренного сустава или трех других перечисленных факторов указывает на тяжелое течение заболевания, а поражение пятки и стопы может служить предиктором неблагоприятного функционального статуса и даже инвалидности (при частом рецидивирующем течении).

Данные лабораторных исследований при реактивном артрите

Результаты лабораторных исследований при реактивном артрите зависят от выраженности клинических проявлений, активности реактивного артрита, его формы (урогенитальная или постэнтероколитическая), продолжительности заболевания.

Общий анализ крови: характерно увеличение СОЭ, при постэнтероколитическом реактивном артрите может выявляться нейтрофильный лейкоцитоз.

Общий анализ мочи: при уретро-генитальной форме характерна лейкоцитурия, особенно после повторного инфицирования и обострения заболевания, она при постэнтероколитической форме реактивного артрита бывает очень редко. Высокая активность реактивного артрита может сопровождаться при обеих формах заболевания небольшой протеинурией, обычно исчезающей после стихания острых явлений. В редких случаях при реактивном артрите возможно поражение почек, при этом протеинурия более постоянная и более выраженная.

Неспецифические «острофазовые» реакции, «биохимические» признаки воспаления. В биохимическом анализе крови при обеих формах реактивного артрита повышено содержание сиаловых кислот, фибрина, серомукоида, фибриногена, гаптоглобина. Степень повышения этих показателей пропорциональна степени активности артрита.

Иммунологический анализ крови: в активной фазе реактивного артрита возможно обнаружение циркулирующих иммунокомплексов в умеренном количестве, небольшое увеличение иммуноглобулинов без четкого преобладания какого-либо класса.

Очень важным является отсутствие в иммунологическом анализе крови изменений, характерных для ревматоидного артрита (ревматоидного фактора, антител к цитруллинированному циклическому полипептиду) и системной красной волчанки (волчаночных клеток, антител к ДНК, нуклеарному фактору).

Лабораторные методы диагностики урогенитальной инфекции при реактивном артрите

Наиболее трудна и актуальна диагностика хламидийной инфекции — *Chlamydia trachomatis*, которая осуществляется с помощью следующих методов.

Бактериоскопия клинического материала от больного урогенитальным реактивным артритом

Исследуются выделения из уретры, цервикального канала, конъюнктив, реже —мазки из уретры,

https://t.me/medknigi

цервикального канала. В некоторых случаях удается выявить цитоплазматические включения хламидий (тельца Хальберштедтера) — крупные ретикулярные тельца (окрашиваются в синий цвет по Романовскому-Гимзе) и/или мелкие элементарные тельца (окрашиваются в фиолетово-красный цвет). Более оправдано производить бактериоскопию не только выделений и мазков из уретры, цервикального канала, но и соскобов из уретры, шейки матки.

Chlamydia trachomatis являются внутриклеточными микроорганизмами, могут размножаться только в живой клетке, куда попадают путем фагоцитоза. Различают две формы хламидий, которые обозначаются как элементарные и ретикулярные (инициальные) тельца. Инициальные (ретикулярные) тельца имеют размер около 800—1200 нм, являются внутриклеточными репродуктивными формами и малоинфекционны. Через 10—15 часов происходит уплотнение инициальных телец до 300 нм, что соответствует образованию высокоинфекционных элементарных телец. Постепенно все инициальные тельца замещаются элементарными тельцами. Вновь образованные элементарные тельца заполняют всю клетку, она разрушается, элементарные тельца выходят в межклеточное пространство, заражая новые эпителиальные клетки. Каждый цикл размножения хламидий длится около 48—72 часов. Лечение антибиотиками эффективно только во время репродуктивной фазы (на стадии ретикулярных телец).

Для повышения информативности бактериоскопического метода очень важно правильно получить материал для исследования (мазки, соскобы со слизистой оболочки уретры, цервикального канала, шейки матки, прямой кишки, конъюнктивы), который забирают ложечкой Фолькмана, дакроновым тампоном, платиновой петлей или специальными щеточками. Иногда (при выявлении поражения яичек, придатка яичка, предстательной железы) исследуют также сперму и секрет простаты. Методика взятия материала для исследования на хламидии описана в соответствующих специальных руководствах.

При исследовании мазков, окрашенных по Романовскому-Гимзе, цитоплазматические включения видны как округлые или полулунной формы структуры красно-фиолетового цвета. При окраске Люголем включения выглядят как гранулярные массы желтого цвета внутри клеток.

Метод обычной световой микроскопии окрашенных мазков или соскобов является низкочувствительным.

Иммунофлюоресцентная микроскопия материала от больного урогенитальным реактивным артритом

Метод обладает высокой чувствительностью (до 90—95%) и специфичностью (до 98%). При непрямой иммунофлюоресценции на предметное стекло с исследуемым материалом наносят гипериммунную сыворотку, после отмывания препарат окрашивают реактивом, содержащим соответствующий антиглобулин, меченный флюоресцирующей краской, и просматривают в люминесцентном микроскопе.

Принцип прямой иммунофлюоресценции заключается в том, что на предметное стекло с исследуемым материалом наносится реактив, содержащий меченные флюоресцеином очищенные мышиные моноклональные антитела, специфичные к *Chlamydia trachomatis*, краситель Эванс голубой и супрессоры неспецифичной окраски в стабилизированном белком буферном растворе. Моноклональные антитела направлены против главного белка внешней мембраны хламидий. После добавления реактива с антителами на предметное стекло с исследуемым материалом происходит связывание антител с хламидиями. Далее при промывании препарата удаляются несвязанные антитела. При просматривании под флюоресцентным микроскопом окрашенных препаратов, содержащих хламидии, видны ярко-зеленые элементарные или ретикулярные тельца на фоне красновато-коричневых клеток. Результат оценивается как положительный при наличии 10 и более элементарных телец в урогенитальных, назофарингеальных, конъюнктивальных и аспирационных мазках и при наличии 4 и более элементарных телец в назофарингеальных мазках, взятых тампоном. Очень важно отличить элементарные тельца от ретикулярных телец и других бактериальных клеток, которые, хотя и редко, но могут связывать антихламидийные антитела. Для дифференциально-диагностических различий используют следующие признаки:

- хламидийные элементарные тельца окрашиваются одинаково по всей поверхности, а бактериальные клетки — по краю, и они в 2—3 раза больше по размерам, чем элементарные тельца (диаметр элементарных телец 300 нм);
- постановка теста В. В. Делекторского, который заключается в следующем: элементарные тельца являются кристаллоидами и перефокусировка люминесцентного микроскопа приводит к возникновению по их периферии четкого дифракционного кольца Френеля, в то время как

https://t.me/medknigi

другие бактерии и ретикулярные хламидийные тельца таких колец не образуют.

При использовании иммунофлюоресцентного метода очень важно доставлять в лабораторию материал не позже 2 часов после взятия.

Выявление хламидийного антигена в исследуемом материале методом иммуноферментного анализа (ИФА) или иммуноэнзимного метода (ELISA)

Твердофазный иммуноферментный анализ основан на том, что у хламидий имеется термостабильный родоспецифический LPS-антиген, который экстрагируется из клеток исследуемого материала и затем определяется с помощью конъюгата, представляющего собой антитела против этого антигена, меченного пероксидазой хрена. Иммуноферментный анализ позволяет обнаружить антиген хламидий в течение нескольких часов, чувствительность метода 80–95%, специфичность — 90%.

В иммуноэнзимном методе ELISA используются антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена или щелочной фосфатазой. При наличии в исследуемом материале хламидий развивается реакция антиген-антитело, высвобождается фермент, воздействующий на специальный субстрат, добавляемый в реагирующую смесь. В итоге образуется цветное соединение, производится спектрофотометрия и по интенсивности цвета судят о наличии хламидийного антигена в исследуемом материале (соскоб, мазок).

Определение хламидийных антител в сыворотке крови и в синовиальной жидкости.

Для этого могут использоваться реакция связывания комплемента, прямая и непрямая иммунофлюоресценция, реакция непрямой гемагглютинации, радиоиммунопреципитация, метод иммуноферментного анализа ELISA. Последний метод удобен и приемлем для скрининговых исследований. Однако следует заметить, что результаты анализа в очень большой степени зависят от качества и информативности тест-системы.

Результаты исследования сыворотки крови на антитела к хламидиям зависят от фазы и степени активности хламидийной инфекции:

- острая фаза (стадия) хламидиоза или выраженное обострение — в течение первых 10–14 дней в крови определяются антитела к хламидиям класса IgM (пик концентрации приходится на вторую неделю после инфицирования), затем титр их постепенно снижается и через 2,5–3 мес. специфические IgM в крови уже не определяются; антитела к хламидиям класса IgA появляются в крови в конце 1-го месяца после заражения и выявляются достаточно долго (пока хламидийный антиген остается доступным для иммунной системы); антитела к хламидиям класса IgG в высоком титре обнаруживаются примерно через месяц от начала заболевания, затем титр их заметно снижается и в низком титре они могут определяться в течение многих лет;
- реинфекция или реактивация первичной хламидийной инфекции — значительное повышение в крови антител к хламидиям класса IgG, определяются также антитела класса IgA и единичные антитела класса IgM;
- хроническое течение хламидиоза — в сыворотке крови постоянно высокие титры антител к хламидиям классов IgG и IgA;
- бессимптомное течение хламидиоза — низкие титры антител к хламидиям класса IgA;
- перенесенная хламидийная инфекция — возможно обнаружение в низком титре антихламидийных антител класса IgG.

Следует подчеркнуть особенно большую роль высоких титров противохламидийных антител класса IgA в диагностике хламидиоза, отсутствие высоких титров этих антител в сыворотке крови свидетельствует против хламидийной природы реактивного артрита.

Серологическая диагностика хламидийной инфекции может оказаться весьма затруднительной, нередко неопределенной, так как возможен в ряде случаев недостаточно напряженный иммунный ответ организма на присутствие хламидий.

Иногда полезно произвести определение в крови антител к хламидиям и иммуноферментным методом, и с помощью реакции связывания комплемента. При хроническом течении хламидиоза реакция связывания комплемента подтверждает диагноз, если величина титра антител к хламидиям превышает 1 : 64.

Диагностика хламидиоза методом полимеразной цепной реакции

Метод позволяет определить специфический участок последовательности ДНК хламидий в различном клиническом материале (сыворотка крови, синовиальная жидкость, слюна, выделения и соскобы из уретры, цервикального канала, эякулят, простатический секрет и др.).

https://t.me/medknigi

Метод полимеразной цепной реакции имеет высокую специфичность и чувствительность (10 молекул ДНК хламидий). С помощью полимеразной цепной реакции можно выявить не только остро протекающую, но и латентную хламидийную инфекцию (метод позволяет обнаружить в исследуемом материале от больного даже единичные клетки бактерий).

Культуральный метод обнаружения хламидиоза

В настоящее время культуральный метод (то есть метод выделения хламидий в культуре клеток линии McCoy) считается «золотым стандартом» лабораторного обнаружения хламидий. Через 2 недели после заражения клеток McCoy инфицированным материалом от больного в клетках появляются включения ретикулярных телец. Значительно реже используются культуры Hela-L-929, культура 21 из клеток почек хомячков, но лучшей все же считается культура клеток Мак Коя (McCoy). Культуральный метод является дорогостоящим, требует навыков, опыта, особого оборудования, занимает много времени. Наряду с этим несомненными достоинствами его являются очень высокая чувствительность и 100% специфичность. Принято считать, что для диагностики хламидийной инфекции достаточно обнаружения даже одной клетки с типичными цитоплазматическими включениями (В. М. Гранитов, 2002).

Большинство специалистов считают, что для более уверенной диагностики хламидийной инфекции необходимо использовать несколько методик: например, определять наличие антигенов хламидий в материале от больного иммунофлюоресцентным методом или ПЦР-анализом, одновременно иммуноферментным методом определяются в сыворотке крови титры антител к хламидиям.

В. Т. Ивашкин, В. К. Султанов (2005) приводят следующие *критерии этиологической роли хламидий в развитии реактивных артритов*, причем достаточно наличия одного из трех нижеперечисленных критериев:

а) наличие хламидий в мазке из урогенитального тракта
 +
 симптомы негонококкового уретрита или цервицита (более 5 лейкоцитов в поле зрения при увеличении в 800–1000 раз с иммерсией или более 15 лейкоцитов в поле зрения при увеличении в 400 раз, или более 10 лейкоцитов в поле зрения в осадке 1-й порции при увеличении в 40 раз);
б) титр IgG-антител > 1 : 64
 +
 IgA- или IgM-антитела
 +
 хламидии в урогенитальном мазке или симптомы уретрита (цервицита);
в) титр IgG-антител выше нормы на 2SD (стандартное отклонение средней величины нормы, установленной для популяции, в которой живет больной)
 +
 IgA или IgM-антитела.

Лабораторные методы диагностики энтероколитической инфекции как причины реактивного артрита

Лабораторная диагностика дизентерийной инфекции

Наиболее распространенным и достоверным методом лабораторного подтверждения дизентерийной инфекции является выделение копрокультуры шигелл. Взятие материала для бактериологического исследования следует производить до начала антибактериальной терапии.

Для диагностики дизентерийной инфекции могут использоваться серологические методы (наиболее широко применяется реакция непрямой гемагглютинации со стандартными эритроцитарными диагностикумами). Доказательным является положительный результат при условии нарастания титра антител в 4 раза при повторном исследовании с интервалом не менее 7–10 дней.

В последние годы все чаще стали использовать такие высокочувствительные методы определения антител и антигенов дизентерийных возбудителей, как иммуноферментный анализ, реакция коагглютинации.

Появились сообщения о возможности определения антигенов дизентерии в крови и моче с помощью реакции агрегатгемагглютинации и связывания комплемента.

Однако все же наиболее часто применяется в клинической практике выделение копрокультуры шигелл.

Лабораторная диагностика иерсиниозной инфекции

Возбудитель иерсиниоза Y. enterocolitica относится к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Yersinia*.

https://t.me/medknigi

Иерсинии являются грамотрицательными палочками, которые растут на обычных и обедненных питательными веществами средах.

Одним из методов диагностики иерсиниозной инфекции является посев кала больного. Однако имеются некоторые специфические особенности выделения копрокультуры иерсиний. Иерсинии обладают способностью к росту при температуре +4°С. В связи с этим исследуемый образец кала больного с предполагаемой иерсиниозной этиологией реактивного артрита после помещения в раствор фосфатного буфера выдерживают в холодильнике при температуре +4°С в течение 1–2 недель. Однако на протяжении всего этого срока через определенные интервалы времени образцы кала из холодильника забирают для посева.

Широкое применение для диагностики иерсиниоза получил метод иммуноферментного определения (ELISA) специфических антител классов IgA, IgG и IgM к иерсиниям.

Широко применяется также определение в сыворотке крови больного антител к иерсиниям методом непрямой гемагглютинации с исследованием парных сывороток крови, взятых в начале болезни и на 3 неделе болезни. Диагностически значимым считается титр 1 : 160 и выше.

Можно использовать следующие диагностические критерии этиологической роли иерсиниозной инфекции в развитии реактивного артрита (цит.: В. Т. Ивашкин, В. К. Султанов, 2005).

Для подтверждения этиологической роли иерсиний достаточно наличия одного из трех нижеперечисленных критериев:

а) положительная копрокультура на иерсинии;
б) титр IgG-антител выше нормы на 3 SD
 +
 IgA или IgM-антитела;
в) титр IgG-антител выше нормы на 2 SD
 +
 IgA или IgM-антитела
 +
 симптомы энтерита.

Лабораторная диагностика кампилобактерной инфекции

Кампилобактерная природа реактивного артрита доказывается редко, несмотря на то что *Campylobacter jejuni* достаточно часто является причиной диареи. Это объясняется трудностью выделения и дальнейшей идентификации кампилобактерий в бак-лабораториях.

По-прежнему актуален метод обнаружения *Campylobacter jejuni* в копрокультуре. Однако при этом должны быть соблюдены следующие методические условия: предварительно производится фильтрация каловых масс больного через особые фильтры, а затем посев на специфические питательные среды с добавлением антибиотиков. Выращивание возбудителя на этих средах производится при понижении концентрации кислорода до 5% (микроаэрофильные условия).

Кроме того, для диагностики кампилобактериоза в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ELISA) определяют специфические антитела к кампилобактериям.

Для подтверждения этиологической роли кампилобактерий можно воспользоваться следующими диагностическими критериями (цит.: В. Т. Ивашкин, В. К. Султанов, 2005), причем достаточно одного из нижеприведенных критериев:

а) положительная культура на кампилобактерии;
б) титр IgG-антител в сыворотке крови выше нормы на 3 SD
 +
 IgA- или IgM-антитела.

Инструментальные исследования

Данные рентгенологического исследования суставов при реактивном артрите

Рентгенография суставов на ранних стадиях не выявляет характерных специфических изменений, в последующем изменения становятся более отчетливыми. Из чисто практических соображений рентгенологические изменения со стороны пораженных суставов при реактивном артрите в зависимости от сроков заболевания можно представить следующим образом:

- ранние стадии заболевания — признаки синовиита, увеличение суставной щели при выраженном воспалении сустава и наличии в нем выпота, отечность околосуставных мягких тканей;
- более поздние стадии реактивного артрита — периостит, особенно в области основных фаланг пальцев стоп, пяточных костей, кистовидная перестройка в эпифизах костей, костные разрастания в местах прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенной фасции;
- при длительном (обычно более 6 месяцев) воспалительном процессе в суставе — околосуставной остеопороз, возможно сужение суставной щели;
- при хроническом течении реактивного артрита,

https://t.me/medknigi

прежде всего при синдроме Рейтера — эрозивные повреждения суставных поверхностей костей (обычно в плюснефаланговых суставах, возможно также эрозирование «пяточных шпор»).

Следует также отметить, что у 25–30% больных реактивным артритом, особенно хламидиеассоциированным и HLA-B27-позитивным, четко определяются клинические и рентгенологические признаки асимметричного сакроилеита, а у 20–25% больных — спондилита. Характерными особенностями спондилита при болезни Рейтера являются медленное развитие оссификации, мало выраженные рентгенологические изменения со стороны позвонков, синдесмофиты не образуются или захватывают единичные позвонки с одной стороны. Синдесмофиты, в отличие от болезни Бехтерева, имеют вид не бамбуковой палки, а более разнообразную форму («перевернутой запятой», «капли слезы», «вид моста» и др.).

В последние годы для диагностики поражения суставов и позвоночника при реактивных артритах стали применять компьютерную и магнитно-резонансную томографию. Эти методы позволяют раньше выявить указанные изменения суставов позвоночника, а кроме того, более четко обнаружить изменения околосуставных тканей.

Следует отметить, что сакроилеит и спондилоартрит при реактивном артрите протекают без анкилозирования, в отличие от болезни Бехтерева.

Ультразвуковое исследование суставов

Ультразвуковое исследование суставов по сути выявляет те же изменения, что и рентгенография, однако иногда сонография на самой ранней стадии реактивного артрита может оказаться даже более информативной. В частности, УЗИ сустава позволяет выявить минимальное количество жидкости в полости сустава, уплотнение сухожилий, мышц, связок, прилегающих к суставу. УЗИ суставов — удобный и безвредный метод, позволяющий наблюдать состояние сустава и прилегающих к нему тканей в динамике, в ходе лечения реактивного артрита. Существует мнение, что ультразвуковое выявление эрозивных изменений суставных поверхностей костей так же информативно, как МРТ (А. В. Смирнов и соавт., 2008). С помощью ультразвука хорошо выявляется уплотнение ахиллова сухожилия и другие энтезиты.

Данные сцинтиграфии костей и суставов

В настоящее время для диагностики реактивного артрита все более широко применяют сцинтиграфию, метод лучевой диагностики, в основе которого лежит оценка распределения радиофармпрепарата ^{99m}Tc в костях и суставах. При синовиите отмечается повышенное накопление изотопа ^{99m}Tc в области пораженного сустава. Особенно важен этот метод в диагностике сакроилеита. Сцинтиграфия суставов и костей с радиоактивным технецием ^{99m}Tc отличается даже более высокой чувствительностью по сравнению с рентгенографией суставов и нередко позволяет раньше выявить патологию (в частности, синовиит).

Данные артроскопии

Артроскопия не является рутинным методом исследования. Она обычно производится тогда, когда не ясен характер поражения сустава, с целью дифференциальной диагностики. При реактивном артрите артроскопия выявляет признаки воспаления синовии при длительно текущих формах заболевания — разрушение хряща, сужение суставной щели и даже эрозивные изменения суставных поверхностей. При артроскопии предоставляется возможность получить синовиальную жидкость и затем произвести ее общелабораторное и иммунологическое исследование. При реактивном артрите увеличено количество лейкоцитов в синовиальной жидкости, при иммунофлюоресцентном ее исследовании или с помощью полимеразной цепной реакции можно выявить материал возбудителя, входящий в состав иммунных комплексов.

Наиболее часто артроскопия производится при вовлечении в патологический процесс коленного сустава (он наиболее удобен для выполнения артроскопии). При артроскопии можно выполнить биопсию синовиальной оболочки с последующим патоморфологическим ее изучением. Проводя артроскопию, можно использовать не только ее диагностические, но и лечебные возможности (введение в сустав лекарственных веществ, в частности, глюкокортикоидов при выраженном воспалении сустава; хондропротекторов при повреждении хряща).

https://t.me/medknigi

Диагностические критерии реактивного артрита

Наиболее часто в клинической практике используют диагностические критерии реактивного артрита, утвержденные на IV Международном рабочем совещании по реактивным артритам в Берлине в 1999 г. (**табл. 68.1**).

Большой интерес представляют диагностические критерии японских исследователей (Kobayashi S., Kida I., 2005), представленные в **табл. 68.2**.

В британском Национальном Руководстве по ведению больных реактивным артритом, приобретенном половым путем (2008), предлагается проводить диагностику с учетом следующих диагностических критериев:

а) распознавание типичных клинических проявлений спондилоартропатии;

б) доказательство наличия мочеполовой инфекции путем выявления:

- уретрита у мужчин. Могут быть выделения из уретры, дизурия и/или орхоэпидидимит. Достаточно часто, приблизительно у 50% мужчин, наблюдается бессимптомное течение хламидийной инфекции. Микроскопическим подтверждением уретрита является обнаружение в уретральных мазках, окрашенных по Граму, ≥5 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при увеличении в 1000 раз и/или ≥10 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при увеличении в 1000 раз в осадке первой утренней порции мочи после центрифугирования.
- наличия слизисто-гнойных цервикальных выделений у женщин. При этом могут быть посткоитальные или межменструальные кровотечения, дизурия, гнойные влагалищные выделения, гнойный или слизисто-гнойный эндоцервикальный экссудат без или с легко возникающими кровотечениями и небольшой тазово-абдоминальной болью. Однако у 70% женщин цервикальная хламидийная инфекция может протекать бессимптомно;
- ректальной инфекции у мужчин и женщин. Она может проявляться выделениями из заднепроходного отверстия и/или аноректальным дискомфортом, обусловленным проктитом. Однако в большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно;
- идентификации возбудителя в половых путях (в первую очередь хламидий или гонококка). Необходим всесторонний скрининг в отношении инфекций, передающихся половым путем;

в) определение специфичности и активности реактивного артрита.

В британском Национальном Руководстве по ведению больных реактивным артритом, приобретенном половым путем (2008), подчеркивается не только важность диагностики хламидийной урогенитальной инфекции, но и необходимость поиска и дифференциальной диагностики таких инфекций, как трихомонады, гонококки, уреаплазмы, вирус иммунодефицита человека. Большое значение имеет выявление HLA-B27.

Наиболее часто приходится дифференцировать реактивный артрит с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, подагрическим артритом, анкилозирующим спондилоартритом (болезнью Бехтерева), болезнью Бехчета, болезнью Лайма, гонококковым артритом, группой артри-

Таблица 68.1. Диагностические критерии реактивного артрита (IV Международное совещание по реактивным артритам, Берлин, 1999)

Большие критерии	Малые критерии
1. Артрит (необходимо наличие 2 или 3 признаков): • асимметричный • моно- или олигоартрит (вовлечение 1–4 суставов) • локализация артрита на нижних конечностях 2. Клинически манифестная инфекция кишечного или мочеполового тракта (энтероколит или уретрит с дизурией и/или выделениями из уретры в течение 1–3 дней за 1–6 недель до развития реактивного артрита)	1. Доказательства триггерной роли инфекции: • для Chl. trachomatis — обнаружение возбудителя в соскобе из уретры или шейки матки, или в моче методом полимеразной цепной реакции • для энтеробактерий — положительная копрокультура 2. Доказательства персистирующей инфекции в суставе: • выявление инфекционного агента в синовии или синовиальной жидкости методом ПЦР • положительная иммуногистология (используется редко, так как слишком трудоемка)

«Определенный» реактивный артрит — наличие двух больших критериев и одного малого

«Возможный» реактивный артрит — наличие 2 больших критериев при отсутствии малых или наличие первого большого и одного или двух малых критериев

https://t.me/medknigi

тов, связанных с другими инфекциями (вирусные артриты, постстрептококковые артриты).

Лечебная программа

Лечебная программа при реактивном артрите включает следующие направления:

1. Этиологическое (антибактериальное) лечение.
2. Местное лечение воспалительного очага в мочеполовой системе.
3. Дезинтоксикационная терапия.
4. Лечение нестероидными противовоспалительными средствами.
5. Местное лечение синовиитов, артритов, бурситов, энтезитов.
6. Лечение глюкокортикоидными препаратами.
7. Лечение базисными болезнь-модифицирующими противоревматическими препаратами.
8. Гемосорбция и плазмаферез.
9. Физиотерапевтическое лечение.
10. Лечебная физкультура и массаж.
11. Лечение внесуставных проявлений реактивного артрита.
12. Санаторно-курортное лечение.

Этиологическое (антибактериальное) лечение

Как было указано ранее, этиологическим фактором реактивного артрита является перенесенная ранее урогенитальная или энтероколитическая инфекция. Поэтому логичной и обоснованной следует считать этиологическую (антибактериальную) терапию. Своевременно назначенное и правильно проводимое антибактериальное лечение может уменьшить частоту развития затяжных форм и рецидивов заболевания.

Лечение хламидийной инфекции

Основным представителем урогенитальной инфекции, вызывающим развитие реактивного артрита, является *Chlamydia trachomatis*. Антибактериальная терапия хламидийной инфекции очень трудна и, к сожалению, не всегда бывает эффективна, что обусловлено определенными биологическими особенностями хламидий. Большинство авторов в настоящее время считает, что длительность антибактериальной терапии хлами-

Таблица 68.2. Диагностические критерии реактивного артрита (Kobayashi S., Kida I., 2005)

Критерии	Определение
Большие	1. Артрит (наличие 2 из 3 признаков): • асимметричный • моно- или олигоартрит • нижних конечностей 2. Предшествующая артриту в сроки от 3 дней до 4 недель симптомная инфекция: • кишечная (диарея в течение хотя бы одних суток) • мочеполовая (дизурия/выделения из мочеполовых путей)
Малые	Лабораторные признаки предшествующей инфекции: • выявление хламидий в утренней моче или мазке из уретры/шейки матки • обнаружение соответствующих кишечных бактерий при посеве кала Признаки персистирующей синовиальной инфекции (положительная ПЦР на Chlamydia)
Дополнительные классификационные критерии	1. Урогенный или энтероколитический реактивный артрит 2. Острый (<6 мес.) или хронический (>6 мес.) реактивный артрит
Критерии исключения	Исключение других ревматологических заболеваний путем сбора анамнеза, проведения клинического обследования и минимального набора диагностических тестов: • синовиальная жидкость (при возможности) — микроскопия, посев, анализ кристаллов • серологические тесты — ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, при возможности — определение антител к стрептококкам и боррелиям • рентгенологическое исследование — признаки хондрокальциноза, сужение суставных щелей
Дефиниции	1. Определенный реактивный артрит: сочетание двух больших и хотя бы одного малого критериев 2. Вероятный реактивный артрит: наличие двух больших критериев при отсутствии малых или сочетание первого большого и хотя бы одного малого критерия

https://t.me/medknigi

дийного реактивного артрита должна составлять 28 дней и более.

Хламидии существуют в двух формах: в виде **ретикулярных телец** (метаболически активные, способные к репликации, воспроизведению, размножению внутри клетки, *чувствительны к антибиотикам*) и в виде **элементарных телец** (зрелые формы, метаболически инертные, не реплицирующиеся, *малочувствительны к антибиотикам*).

При урогенитальном хламидиозе поражаются эпителиальные клетки уретры, шейки матки, прямой кишки, конъюнктивы глаза, лейкоциты, моноциты, макрофаги.

Инфекционный процесс при хламидиозе начинается с прикрепления элементарных телец хламидий к названным клеткам, далее они проникают внутрь клетки, выключая ее защитный механизм. Этот этап продолжается около 7–10 часов.

Далее в пораженной клетке происходит преобразование элементарных телец через стадию переходных телец в ретикулярные тельца, которые способны размножаться (реплицироваться). Ретикулярные тельца используют энергетические субстраты пострадавшей клетки-хозяина и начинают делиться в ней 8–12 раз с удвоением количества каждые 2–3 часа. В этот период микроорганизм в виде ретикулярных хламидийных телец высокочувствителен к антибактериальной терапии.

После окончания периода деления ретикулярные тельца через стадию переходных телец превращаются в элементарные тельца, и через 12 часов после инфицирования клеток количество элементарных телец уже значительно превышает количество ретикулярных телец. Затем после разрушения инфицированной клетки-хозяина элементарные тельца в количестве от 100 до 1000 выделяются в межклеточные пространства (в это время антибиотики на них не действуют) и начинают внедряться, инфицировать другие клетки.

Таким образом, жизненный цикл хламидий состоит из 2 фаз — внутриклеточного развития и размножения и внеклеточного существования и продолжается в целом 48–72 часа (2–3 суток).

Однако у больных с затяжным и хроническим персистирующим течением жизненный цикл хламидий может увеличиваться и продолжаться несколько дней, недель и даже месяцев. Во многом это объясняется низкой метаболической активностью элементарных частиц, неадекватным иммунным ответом пациента-носителя HLA-B27, в частности, недостаточной продукцией γ-интерферона. Во всех этих ситуациях элементарные тельца длительно находятся в межклеточных пространствах в покоящемся состоянии, не превращаются в ретикулярные тельца (или превращаются неодновременно и находятся в межклеточном пространстве на разных стадиях развития) и слабо подвержены влиянию антибактериальных препаратов.

Н. В. Бунчук и соавт. (2008) указывают, что вовремя назначенные антибиотики при реактивном артрите, сексуально приобретенном, сокращают длительность суставной атаки, а также предупреждают появление суставного синдрома или уменьшают выраженность его при обострении уретрита, однако на течение хронической формы реактивного артрита они влияют в меньшей степени.

Как указывалось выше, хламидии являются внутриклеточными патогенами, следовательно, для лечения хламидийной инфекции должны применяться антибактериальные препараты, проникающие внутрь клетки. По степени проникновения антибиотиков внутриклеточно их подразделяют на следующие группы:

- с низкой степенью проникновения (пенициллины, цефалоспорины, нитроимидазолы);
- со средней степенью проникновения (тетрациклины, аминогликозиды, рифампицин, фторхинолоны);
- с высокой степенью проникновения (макролиды).

Препараты первой группы малоэффективны в лечении хламидийной инфекции и практически не применяются. Основными наиболее часто применяемыми препаратами для лечения урогенитального хламидиоза являются тетрациклиновые антибиотики, макролиды и фторхинолоны. В последние годы стали внедряться антибиотики новой группы — кетолиды (телитромицин и др.).

Антибиотики, активные в отношении хламидийной инфекции, имеют общий механизм действия, заключающийся в ингибировании фагоцитированных хламидий (в клетках ретикулярные тельца размножаются, формируя микроколонии). Наряду с этим общим механизмом каждая группа имеет свои, характерные для нее механизмы действия.

Рекомендуется лечить хламидийную инфекцию антибиотиками не менее 28-30 дней.

Тетрациклины в лечении хламидийной инфекции

Антибиотики тетрациклиновой группы имеют в основе 4-членное гидронафтановое соединение. Они накапливаются внутри бактериальной клетки и ингибируют в ней синтез белка, связываясь с

рибосомами и прекращая доступ комплексов, состоящих из транспортных РНК и аминокислот, к комплексам информационных РНК с рибосомами.

Среди тетрациклиновых препаратов предпочтение отдается полусинтетическому производному тетрациклина *доксициклину.* Это объясняется его большей эффективностью, более высокой биодоступностью, более продолжительным действием и лучшей переносимостью по сравнению с тетрациклином природным.

Доксициклин назначается внутрь после еды в дозе 200 мг на первый прием, затем в последующем по 100 мг 3 раза в сутки. Длительность лечения доксициклином при реактивном хламидиеассоциированном артрите точно не определена. В. А. Насонова (2003) рекомендует проводить лечение в течение 10—30 дней, Ю. Н. Ковалев и соавт. (2006) — в течение 1,5—2 месяцев. В. М. Гранитов (2002) рекомендует 7-дневный курс лечения при острых неосложненных формах болезни Рейтера, а при осложненных формах заболевания и хроническом течении урогенитального хламидиоза более продолжительное лечение — 14—21 день.

Лечение продолжительностью 21—28 дней окажет ингибирующее воздействие на 7 циклов развития хламидий, что должно проявиться более выраженным клиническим эффектом.

Реже применяется препарат из группы тетрациклиновых антибиотиков — *метациклин* (рондомицин) за 1 час до еды или через 2 часа после еды по 0,15 г 4 раза в день или по 0,3 г 2 раза в день в течение 28-30 дней.

К сожалению, препараты тетрациклинов обладают рядом побочных эффектов: это тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции, возможность фотосенсибилизации (в период лечения следует избегать инсоляции), возможно отложение препаратов в зубной эмали и ее повреждение, в костной ткани. Все препараты тетрациклинового ряда противопоказаны при почечной недостаточности, нарушении функции печени, при беременности и детям до 8 лет.

В последние годы установлено, что лечение доксициклином, как и фторхинолоном, левофлоксацином сопровождается угнетением продукции провоспалительного цитокина интерлейкина-6 фибробластоподобными клетками синовиальной оболочки, что проявляется противовоспалительной активностью этих препаратов с преобладанием данного эффекта у левофлоксацина (Ikeda-Dantsuji Y. и соавт., 2007). Существует также точка зрения о целесообразности комбинированной терапии доксициклином и фторхинолоном абакталом (перфлоксацином). С. С. Кряжева и соавт. (1996) указывают, что при такой терапии излечение урогенитального хламидиоза наступает у 87% больных.

Carter J.D. и соавт. (2010) показали высокую эффективность комбинированного лечения хламидийного реактивного артрита доксициклином (100 мг 2 раза в день) и рифампицином (300 мг в сутки) в течение 6 месяцев.

Макролиды в лечении урогенитального хламидиоза

В настоящее время макролиды являются наиболее широко применяемой группой антибиотиков для лечения урогенитальной хламидийной инфекции.

Макролиды содержат в своей молекуле макроциклическое лактонное кольцо, связанное с углеводными остатками. Механизм антибактериального действия макролидов бактериостатический, в больших дозах может быть бактерицидным, сходен с механизмом действия тетрациклинов и основан на связывании с рибосомами бактерий и предотвращении доступа комплекса транспортной РНК с аминокислотой к комплексу с рибосомами, что в конечном итоге ведет к подавлению синтеза белков микроорганизма.

В настоящее время установлено также иммуномодулирующее действие макролидов.

Применяются следующие препараты макролидов.

Азитромицин (сумамед) — наиболее часто применяемый и наиболее активный макролид для лечения урогенитального хламидиоза. Азитромицин обладает некоторыми особенностями действия, очень важными для клинической практики:

- способен создавать высокие концентрации в пораженных тканях и поддерживать эти концентрации в течение нескольких суток;
- накапливается в фагоцитах, лейкоцитах (эти клетки доставляют препарат в очаг воспаления);
- не оказывает стимулирующего воздействия на моторику желудочно-кишечного тракта (в отличие от других макролидов, в частности, эритромицина);
- имеет длительный период полураспада и медленно выделяется из организма, что позволяет принимать его даже 1 раз в день;
- хорошо переносится и имеет мало побочных действий.

Предложены различные методики лечения азитромицином.

а) Пульс-терапия азитромицином (В. В. Чеботарева и соавт., 2000) — выполняется следующим образом. Азитромицин (сумамед) 1 г внутрь 1

раз в неделю (1-й, 7-й и 14-й дни) в курсовой дозе 3,0 г. Такая методика лечения удобна для больных и обоснована. Учитывая, что жизненный цикл хламидий составляет 48–72 часа, лечение азитромицином в течение 3 недель позволит воздействовать на 7 жизненных циклов, что может значительно повысить эффективность лечения. Кроме того, установлено, что после однократного приема 1,0 г азитромицина его концентрация в течение недели в ткани предстательной железы и матки превышает минимальную подавляющую концентрацию для *Chlamydia trachomatis* (0,125 мкг/мл) в 42 раза, а в цервикальном канале — в 12 раз. Даже через 2 недели после приема 1,0 г азитромицина концентрация его в ткани предстательной железы превышает минимальную терапевтическую концентрацию для *Chlamydia trachomatis* в 13,6 раза (Foulds G., Johnson R., 1993). Следовательно, приведенная методика лечения азитромицином урогенитального хламидиоза позволяет поддерживать высокую терапевтическую концентрацию в тканях, где вегетируют хламидии, в течение 6–8 циклов их развития. Указанными обстоятельствами объясняется высокая эффективность пульс-терапии азитромицином урогенитального хламидиоза. Эта методика позволяет лечить также гонококковую инфекцию.

б) Азитромицин 1,0 г в 1-й день, далее по 0,5 г 1 раз в день в течение 30 дней (В. А. Насонова, 2003).

в) Азитромицин в 1-й день однократно 1,0 г в сутки, последующие 4 дня — 500 мг в день, курсовая доза 3,0 г.

г) Азитромицин в дозе 500 мг в первый день и по 250 мг в последующие 10 дней (В. М. Семенов, 2002) — при лечении хронических и осложненных форм урогенитального хламидиоза.

Carter J.D. и соавт. (2010) показали высокую эффективность 6-месячного курса комбинированного лечения хламидийного реактивного артрита азитромицином (500 мг в сутки в течение 5 дней, затем 2 раза в неделю) и рифампицином (300 мг в сутки).

Кларитромицин (фромилид, клацид) наряду с азитромицином признается высокоэффективным препаратом для лечения урогенитального хламидиоза и уреамикоплазмоза. Кларитромицин проникает в ткани и жидкости организма и создает в них высокие концентрации (внутритканевая концентрация может оказаться даже выше плазменной). Период полувыведения кларитромицина составляет около 3,5–4,5 часов, а его метаболита 14-ОН-кларитромицина — около 7–9 часов, что обусловливает довольно продолжительное действие. Кларитромицин, как и азитромицин, способен проникать в лимфоциты, лейкоциты, макрофаги, благодаря чему создается высокая концентрация препарата в воспаленном органе. Имеются данные о том, что минимальная ингибирующая концентрация кларитромицина даже ниже, чем у азитромицина, что является показателем его более выраженной антибактериальной активности. Кларитромицин обладает выраженным последействием, т. е. эффект сохраняется в течение 2–4 дней после отмены.

Кларитромицин применяется внутрь в дозе 250–500 мг 2 раза в день независимо от приема пищи. При неосложненном остро протекающем урогенитальном хламидиозе курс лечения длится 10–14 дней. При лечении осложненного, в том числе реактивным артритом, длительно протекающего урогенитального хламидиоза лечение должно продолжаться не менее 21–28 дней (даже 30 дней). Эффективность кларитромицина при урогенитальном хламидиозе велика, переносимость препарата хорошая. В последние годы появился кларитромицин продленного действия — фромилид уно, который принимают по 1000 мг (2 табл. по 500 мг) 1 раз в день.

Широко применяется в клинической практике макролидный антибиотик *рокситромицин* (рулид) — по 150 мг 2 раза в день или по 300 мг 1 раз в день за 20–30 минут до еды. Курс лечения 10–14 дней, при осложненных и хронических формах урогенитального хламидиоза — 21–30 дней.

Наряду с указанными препаратами заслуживают внимания и другие макролидные антибиотики: *вильпрафен* (джозамицин) — назначается по 500 мг 2 раза в день в течение 15 дней, *макропен* (мидекамицин) — по 400–600 мг 3 раза в день в течение 3 недель, *эритромицин* — по 500 мг 4 раза в сутки за 1–1,5 часа до еды в течение 7–14 дней при острой и подострой формах хламидийной инфекции и в течение 21–28 дней при осложненных формах. Принято считать, что эффективность лечения хламидийной урогенитальной инфекции эритромицином близка к эффективности тетрациклина и в 10–20% случаев полного клинического и бактериологического выздоровления может не наступить, поэтому впоследствии возможны рецидивы.

Макролидный антибиотик *спирамицин* (ровамицин) при реактивном хламидийном артрите назначается в таблетках по 3 млн. ЕД 3 раза в день в течение 21–28 дней.

Большой интерес представляет разработанный В. А. Молочковым и соавт. (1998) метод лимфотропного введения ровамицина для лечения болезни Рейтера. При лимфотропном введении

https://t.me/medknigi

антибиотика его концентрация в центральной лимфе, крови, лимфатических узлах, в месте введения и за его пределами значительно превышает концентрацию, создающуюся при других способах введения препарата. Для лимфотропной терапии антибиотиками урогенитальной хламидийной инфекции имеются определенные благоприятные условия: часть лимфатических сосудов тела предстательной железы направляется к подвздошным лимфатическим узлам, а по ходу семявыносящего протока — и к паховым лимфоузлам. В связи с этим обстоятельством при введении антибиотиков лимфотропно в голень они попадают в паховые лимфатические узлы, а далее из них по лимфатическим сосудам семенного канатика — в лимфатические сосуды и ткань предстательной железы. При пероральном приеме антибиотик может в меньшем количестве попадать в предстательную железу в связи с наличием у нее плотной фиброзной капсулы.

У женщин при введении антибиотика лимфотропно в голень он попадает через лимфатические узлы непосредственно в урогенитальный очаг хламидийной инфекции.

Метод лимфотропного применения антибиотиков привлекает также и тем, что при этом отсутствуют диспепсические расстройства, не развивается кандидамикоз, не отмечается угнетения системы иммунитета.

Методика лимфотропного введения ровамицина заключается в следующем. На границе нижней и средней трети голени больному подкожно вводится раствор лидазы в дозе 32 ЕД. Для разведения используют 0.25% раствор новокаина из расчета 3–4 мл на инъекцию. Через 3–4 минуты, не вынимая иглы, вводят 1,5 г ровамицина, разведенного в 7 мл 0,25% раствора новокаина. Вместо лидазы может быть применен трипсин (или химотрипсин) в дозе 5,0 г. Лимфотропную терапию ровамицином (по 1,5 г в сутки) проводят ежедневно в течение 5 дней, а начиная с 7 дня лечения — через день, курс лечения состоит из 15 инъекций.

Заканчивая обсуждение применения макролидных антибиотиков для лечения урогенитальной хламидийной инфекции, следует еще раз подчеркнуть высокую терапевтическую эффективность препаратов этой группы (особенно азитромицина и кларитромицина) в связи с их способностью проникать внутрь клеток, создавать высокую концентрацию непосредственно в воспаленных тканях и наличием эффекта последействия. Также заслуживает внимания методика лимфотропного применения ровамицина.

Следует отметить, что при комбинированном применении тетрациклинов и макролидных антибиотиков их антихламидийный эффект возрастает.

Фторхинолоны в лечении хламидийной инфекции

Фторхинолоны считаются активными противохламидийными средствами резерва.

Механизм антибактериального, в том числе антихламидийного действия фторхинолонов заключается в том, что они ингибируют два важнейших фермента микроорганизмов — ДНК-гиразу и топоизомеразу IV типа, что приводит к нарушению генетической рекомбинации, репарации и репликации ДНК, а при использовании больших доз — к торможению транскрипции ДНК. Действие фторхинолонов на микроорганизм бактерицидное.

Положительными свойствами фторхинолонов являются широкий антимикробный спектр, низкое связывание с белками крови и большой объем распределения, увеличивающий их антимикробный эффект, длительный период полувыведения, высокая биодоступность, выделение из организма почечным и внепочечным путями, создание высокой концентрации в тканях.

Наиболее активными противохламидийными фторхинолонами считаются пефлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин. Рекомендуют следующие методики применения фторхинолонов при урогенитальном хламидиозе:

- *ципрофлоксацин* — по 0,5 г 2–3 раза в день 28 дней (сейчас применяется редко);
- *офлоксацин* — 300 мг внутрь после еды 2 раза в сутки в течение 28 дней;
- *пефлоксацин* (абактал) — по 400 мг 2 раза в день в течение 28 дней;
- *левофлоксацин* (таваник) — по 250 мг 2 раза в день в течение 28 дней;
- *ломефлоксацин* — по 0,4 г внутрь 1 раз в сутки в течение 28 дней;
- *спарфлоксацин* — в 1-й день принимается внутрь в дозе 400 мг 1 раз, со 2 дня — 200 мг в сутки в течение 28 дней.

Необходимо отметить, что спарфлоксацин имеет наиболее длительный период полувыведения, очень хорошо проникает в микробную клетку и обладает высокой бактерицидной активностью. Лечение неосложненного хламидиоза спарфлоксацином и другими фторхинолонами по указанной схеме эффективно в 90–100% случаев (Н. И. Чернова и соавт., 2003), элиминация возбудителя из организма отмечается в 75–100% случаев. При

осложненной и длительно протекающей хламидийной инфекции курс лечения спарфлоксацином целесообразно продлить до 21–28 и даже до 30 дней в связи с более низкой клинической эффективностью и замедленной элиминацией возбудителя.

Важно подчеркнуть, что лечение фторхинолонами эффективно также при смешанной и хламидийно-гонорейной инфекции.

При лечении фторхинолонами возможны побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея) у 2–10% больных, со стороны центральной нервной системы (головная боль, нарушение сна) — у 2–4%, фоточувствительность и аллергические реакции — у 2–3% больных.

Очень редким, но очень важным побочным эффектом фторхинолонов является удлинение интервала QT на ЭКГ, что может привести к появлению двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может трансформироваться в фибрилляцию желудочков.

Антибиотики группы кетолидов

Кетолиды — новая группа антибиотиков, являющихся полусинтетическим производным эритромицина А. Механизм антибактериального действия кетолидов сходен с механизмом действия макролидов, однако он значительно более выражен, благодаря чему кетолиды обладают большей эффективностью и более широким спектром антибактериальной активности по сравнению с макролидами, включая макролид-резистентные штаммы. Кетолиды особенно эффективны в отношении внутриклеточных патогенов (хламидии, легионеллы, микоплазмы). Из группы кетолидов применяется пока лишь 1 препарат — *телитромицин* в таблетках по 800 мг 1 раз в сутки в течение 10–14 дней. Эффективность телитромицина в отношении хламидий превосходит другие макролиды. Однако все-таки клиническая эффективность препарата при реактивном артрите хламидийной этиологии пока еще изучена недостаточно. Переносимость препарата удовлетворительная, однако могут быть побочные эффекты: тошнота, рвота, преходящие расстройства зрения, возможны нарушения функции печени, почек. Телитромицин противопоказан при миастении, так как способен вызывать у этих больных тяжелую дыхательную недостаточность.

Следует помнить о возможности развития дисбактериоза кишечника при лечении хламидиоза антибиотиками.

Воздействие на иммунную систему

При лечении урогенитального хламидиоза важно уточнить состояние иммунного статуса и при наличии иммунодефицита провести соответствующую коррекцию. Иммунные нарушения у больных реактивными артритами могут быть самостоятельными, присутствовать изначально, а могут развиться или усугубиться в ходе лечения антибиотиками. В то же время следует учесть, что антибиотикам макролидам присущ иммунокорригирующий (иммуномодулирующий) эффект. Однако следует помнить, что приступать к иммунокоррекции можно только после соответствующего определения иммунного статуса.

Л. К. Глазкова, Н. М. Герасимова (1996) указывают, что внеклеточные формы хламидий — элементарные тельца — нечувствительны к антибиотикам, но чувствительны к антителам, цитокинам, фактору некроза опухоли-альфа, интерлейкину-1, комплементу, гамма-интерферону.

Лечение интерфероном

Интерферон ингибирует внутриклеточное размножение хламидий.

Разработана методика лечения хламидиоза интерферонами — реафероном и вифероном.

Реаферон — генно-инженерный аналог α-2а-интерферона, назначается по 1 млн. ЕД внутримышечно через день, курс лечения — 7–10 инъекций.

Виферон — генно-инженерный аналог α-2b-интерферона, выпускается в виде ректальных свечей по 500 000 МЕ в 1 свече для взрослых. Применяют по 2 свечи в сутки ежедневно в течение 10 дней, далее 3 раза в неделю через день по 2 свечи в сутки в течение 3–12 месяцев. Препарат можно применять и у беременных женщин с 28 по 34 неделю беременности (2 свечи по 150 тыс. МЕ в сутки через день, курс лечения 5 дней). В период беременности с 35 по 40 неделю применяют виферон, содержащий 500 тыс. МЕ интерферона α-2b, по 2 свечи ежедневно, курс лечения 5 дней. Всего проводится 7 курсов в течение 12 недель, перерыв между курсами — 7 дней.

При лечении интерферонами возможны побочные эффекты: повышение температуры тела, аллергические реакции, есть опасность развития аутоиммунных процессов.

В связи с этим большее предпочтение отдают индукторам интерферона.

https://t.me/medknigi

Лечение индукторами интерферона

Индукторы интерферона — это препараты, вызывающие образование эндогенного интерферона. Они обладают противовирусным действием, стимулируют фагоцитоз и образование антител, проявляют противоопухолевый эффект, хорошо переносятся, практически не вызывают побочных эффектов, перед их назначением можно не проверять иммунный статус.

Цель назначения индукторов интерферона — усиление эффекта антибиотикотерапии урогенитального хламидиоза у больных реактивным артритом. Наиболее часто назначают следующие индукторы синтеза интерферона: циклоферон, неовир, амиксин, ридостин.

Циклоферон — низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона, стимулирует образование в организме α-, β-, γ-интерферонов, обладает также иммуномодулирующим, противовирусным и противовоспалительным эффектами. Усиливает эффект противохламидийных антибиотиков.

Циклоферон назначается внутримышечно по 2 мл 12,5% раствора (250 мг). Базовый курс — 7 инъекций в сочетании с антибиотиками. Проводится 2–3 базовых курса со сменой антибиотиков, интервалы между курсами — 1 неделя.

Циклоферон назначается в 1, 2, 4, 6, 8, 10 и 12 дни лечения. Курсовая доза 1750 мг. Антибиотики назначают со второй инъекции циклоферона. Б. Н. Никифоров и соавт. (1997) оценили общую эффективность лечения в 93,78%.

Неовир — низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, выпускается в ампулах по 2 мл с содержанием в ампуле 250 мг активного вещества. Назначается в дозе 250 мг (2 мл) внутримышечно с интервалом 48 часов. Курс лечения 5–7 инъекций. Антибиотики начинают принимать в день второй инъекции неовира. После окончания курса антибактериальной терапии рекомендуется еще 1 курс из 5 инъекций с интервалом 48 часов. Лечение неовиром переносится хорошо, редко бывает субфебрильная температура.

Амиксин — пероральный низкомолекулярный синтетический индуктор эндогенного интерферона. После его приема в крови на продолжительный срок создается оптимальная терапевтическая концентрация интерферона.

Амиксин назначают по 0,25 г в сутки в течение 2 дней, затем по 0,125 г каждые 48 часов в течение 4 недель. На третий день после начала лечения амиксином назначают антибиотик – чаще всего кларитромицин или азитромицин (сумамед). Лечение антибиотиком проводится по вышеизложенным методикам. По данным Э. А. Баткаева и соавт. (1998), после сочетанного применения амиксина и кларитромицина эффективность лечения хламидиоза достигала 96% (через 6–8 недель хламидии в полимеразной цепной реакции не определялись).

Ридостин — препарат РНК штаммов дрожжей Sacharomyces cerevisia, является стимулятором эндогенного синтеза интерферона. Выпускается в ампулах, содержащих 8 мг препарата. Вводится внутримышечно, предварительно содержимое ампулы растворяется в 2 мл 0,5% раствора новокаина. Ридостин назначают по 8 мг 1 раз в 3 дня внутримышечно, курс лечения — 3–5 инъекций. Антибиотики начинают применять со второй инъекции ридостина.

Лечение ликопидом

Е. И. Алексеева и соавт. (2004) рекомендуют проводить антибактериальную терапию реактивного артрита, особенно с хроническим течением заболевания, в комбинации с ликопидом.

Ликопид — полусинтетическое средство, представляет собой основную структурную единицу бактериальной стенки, стимулирует и регулирует функцию макрофагов, В- и Т-лимфоцитов, т. е. проявляет иммуномодулирующий эффект. Выпускается в таблетках по 1 мг и 10 мг. Взрослым ликопид назначают по 10 мг внутрь или по 1–2 мг под язык 1 раз в день.

Схема комбинированной терапии ликопидом и антибиотиками выглядит следующим образом:

- ликопид сублингвально по 2 мг 3 раза в день в течение 24 дней;
- на 7-й день приема ликопида назначается антибиотик с противохламидийной активностью на срок не менее 7–10 дней;
- после завершения курса антибактериальной терапии продолжается лечение ликопидом до 24 дня.

Указанная методика была предложена для лечения реактивного артрита у детей, но может быть рекомендована и взрослым. Однако авторы подчеркивают, что использование иммуномодуляторов противопоказано при развитии спондилоартрита, а также при высокой иммунологической активности реактивного артрита.

Заканчивая обсуждение этого раздела, следует еще раз подчеркнуть целесообразность комбинированной терапии урогенитального хламидиоза антибактериальными препаратами и индукторами эндогенного интерферона.

Системная энзимотерапия

В комплексной терапии реактивного артрита целесообразно использовать системную энзимотерапию (вобэнзим, флогэнзим). Подробно о механизме действия этих препаратов, их составе — см. в главе «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь подчеркнем, что энзимотерапия оказывает регулирующее влияние на работу иммунной системы, снижает продукцию патогенных иммунных комплексов, аутоантител, подавляет активность провоспалительных цитокинов. Установлено, что энзимные препараты обладают выраженным противовоспалительным действием, способствуют проявлению положительных эффектов антибактериальной терапии, в частности, улучшают проникновение антибиотика внутрь клетки и способствуют повышению концентрации антибиотика в очаге воспаления и скорейшей элиминации хламидий.

Наиболее часто на фоне антибиотикотерапии хламидиеиндуцированного реактивного артрита применяют *вобэнзим* в виде драже. 1 драже препарата содержит 100 мг (100 ЕД) панкреатина, 24 мг (12 ЕД) трипсина, 1 мг химотрипсина, 45 мг (225 ЕД) бромелайна, 60 мг (164 ЕД) папаина и 50 мг рутина. Вобэнзим принимают за 30—40 минут до еды, не разжевывая, запивая большим количеством воды (около 250 мл) в дозе 5 драже 3 раза в день на фоне антибиотикотерапии.

Якимов А. В. и соавт. (1998) показали, что применение вобэнзима при комплексном лечении урогенитального хламидиоза приводило к полному клиническому выздоровлению с элиминацией возбудителя у 79,3% больных.

Применение вобэнзима, кроме того, снижает вероятность развития дисбактериоза кишечника и других побочных явлений длительной антибиотикотерапии хламидиеассоциированного реактивного артрита.

А. М. Лила (2008) относит системную энзимную терапию к патогенетическим методам лечения реактивного артрита и рекомендует проводить ее следующим образом.

Вобэнзим назначается в начальном периоде заболевания в дозе 7—10 драже 3 раза в день за 40 минут до еды, запивать 200 мл воды, в этой дозе лечение продолжается около 2—3 недель с последующим уменьшением дозы до 15 драже в сутки (5 драже 3 раза в день). При хроническом течении реактивного артрита более предпочтительно, по мнению А. М. Лила, назначение флогэнзима в дозе 3 драже 3 раза в день в течение 3—6 месяцев. Побочных эффектов системная энзимотерапия не имеет.

Лечение постэнтероколитической формы реактивного артрита

Постэнтероколитическая форма реактивного артрита до сих пор является причиной горячих дискуссий. Многие ревматологи придерживаются точки зрения, согласно которой постдизентерийное или дизентерийное происхождение синдрома представляется сомнительным. Аргументируется эта точка зрения тем, что шигеллы дизентерии не обнаруживаются в отделяемом мочеполовых органов и соскобах из уретры и шейки матки, а также в суставном выпоте. Однако В. Т. Ивашкин и соавт. (1991) наблюдали групповые случаи классической триады Рейтера на фоне вспышек бациллярной дизентерии, обусловленных шигеллами Флекснера 1a, 1b, 2a, 2b, что позволило авторам сделать заключение о наличии связи между возбудителями дизентерии и реактивными энтероартритами. Кроме того, в лимфоцитах синовиальной жидкости и в составе циркулирующих иммунных комплексов у больных кишечной формой синдрома Рейтера обнаруживаются антигены микроорганизмов, вызывающих энтероколит (Mills J. A., 1989). Эти данные, конечно, подтверждают существование энтероколитической формы реактивного артрита. Следует также принять во внимание, что у некоторых видов сальмонелл и других энтеробактерий имеется липополисахарид, структурно сходный с эндотоксичным липополисахаридом на поверхности хламидий. Этот факт дает основание считать, что энтеробактерии наряду с хламидиями могут являться триггерной инфекцией в развитии реактивного артрита.

Более очевидна связь энтероколитической формы реактивного артрита или синдрома Рейтера (уретрит + артрит + конъюнктивит) с перенесенной иерсиниозной инфекцией. Обычно иерсиниозный энтероколит возникает за 1—3 недели до развития реактивного артрита или триады Рейтера, причем антибиотикотерапия практически не оказывает влияния на течение суставного синдрома (реактивного артрита). Э. Р. Агабабова и соавт. (1978) находили противоиерсиниозные антитела в синовиальной жидкости пораженных суставов, а Л. И. Инина (1989) — даже жизнеспособных иерсиний в синовиальной жидкости больных энтероколитической формой реактивных артритов.

В отличие от типичных постхламидийных реактивных артритов, постиерсиниозные реактивные артриты отличаются кратковременным течением и полной клинической ремиссией через 2—6 недель. Наряду с этим установлено существование подострого реактивного артрита и даже полной триады

https://t.me/medknigi

Рейтера через 1–3 недели после перенесенного иерсиниозного артрита, при этом в посевах кала иерсинии обычно уже не обнаруживаются.

Некоторые авторы (С. М. Сидельникова и соавт., 1978) описывают хроническое течение иерсиниозных реактивных артритов и объясняют это персистирующей инфекцией. Однако иерсиниоз считается острой кишечной инфекцией. Возможно, что при хроническом течении постиерсиниозного реактивного артрита речь идет о длительной одновременной персистенции хламидийной инфекции — именно она, возможно, обусловливает длительное течение реактивного артрита. Микст-инфекции у больных реактивными артритами встречаются нередко.

Считаем необходимым привести рекомендации Ю. Н. Ковалева и соавт. (2006) по постановке диагноза постэнтероколитического синдрома Рейтера: «Диагноз эпидемического (постэнтероколитического) синдрома Рейтера может быть достоверно установлен только путем исключения венерической природы при тщательном соблюдении следующих требований:

- наличие документированной кишечной инфекции шигеллами, сальмонеллами или иерсиниями в период не свыше 1–2 месяцев до возникновения асимметричного реактивного артрита и других симптомов классической триады Рейтера;
- исключение с помощью клинико-инструментальных и лабораторных методов воспалительных изменений в уретре, предстательной железе и в семенных пузырьках у мужчин, в цервикальном канале, уретре и придатках матки у женщин, обусловленных возбудителями инфекций, передающихся половым путем;
- исключение хламидийной инфекции у полового партнера, если сам больной перед обследованием получал антибиотики, ингибирующие хламидии (тетрациклины, макролиды, рифампицин, фторхинолоны), и обнаружить эти микроорганизмы у него не удалось.

К сожалению, остается нерешенным вопрос об этиологическом (т. е. антибактериальном) лечении постэнтероколитической формы реактивного артрита и точных единых указаний по этому поводу нет. В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) указывается, что «принципы лечения реактивного артрита предусматривают санацию очагов инфекции в мочеполовом тракте или кишечнике». Одновременно в названном руководстве подчеркивается, что «при постэнтероколитическом артрите антибиотики не влияют на длительность и прогноз заболевания в целом, что, вероятно, связано с быстрой элиминацией возбудителя». В «Рациональной фармакотерапии ревматических заболеваний» (под ред. В. А. Насоновой и Е. Л. Насонова, 2003) и в клинических рекомендациях Ассоциации ревматологов России «Ревматология» (2010) утверждается, что назначение антибиотиков при постэнтероколитическом реактивном артрите, как правило, нерационально и неэффективно.

В то же время Т. В. Казакова и соавт. (2010) указывают, что использование ципрофлоксацина по 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев оказало благоприятное влияние на исходы реактивного артрита и выраженность болей в суставах при реактивном артрите, индуцированном иерсиниями.

Складывается впечатление, что большинство специалистов-ревматологов считают, что́ *антибиотикотерапия при постэнтероколитическом реактивном артрите показана и целесообразна в случае выделения возбудителя из кала и/или при высоких титрах антител к бактериям кишечной группы.*

Такой точки зрения придерживаются В. Т. Ивашкин, В. К. Султанов (2005), Е. С. Жолобова и соавт. (2007) и др.

Если принято решение о проведении антибактериальной терапии при постэнтероколитической форме реактивного артрита, то назначаются те же антибиотики, которые принято использовать для лечения реактивного хламидиеассоциированного артрита.

Местное лечение воспалительного очага в урогенитальной системе

Целесообразно сочетать антибактериальную терапию урогенитального хламидиоза с местным лечением поражения мочеполовых органов. Чаще всего речь идет о лечении хронического простатита и уретрита, которое проводит уролог или гинеколог.

Основным методом лечения хронического простатита и везикулита является лечебный массаж предстательной железы, который проводится при наполненном мочевом пузыре в течение 1–2 мин. После массажа больной мочится, удаляя из уретры попавший в нее патологический секрет. Курс лечения состоит из 12–15 массажей через день. Показателями эффективности терапии являются уменьшение или исчезновение субъективных ощущений, стойкое снижение числа лейкоцитов в секрете < 6–10 в поле зрения, повышение числа липоидных зерен, нормализация феномена кристаллизации простатического секрета.

https://t.me/medknigi

При выраженной активности и длительном течении болезни Рейтера массаж предстательной железы должен проводиться осторожно, так как даже легкий массаж иногда ведет к обострению инфекции и усилению воспалительного процесса в суставах, появлению новых синовиитов, фебрилитету, обострению увеита, диссеминации кожных высыпаний. Обострение симптомов болезни Рейтера объясняется повышенным иммунным ответом на поступающий в кровь при массаже предстательной железы патологически измененный секрет, а также микроорганизмы, персистирующие в этом органе.

Для улучшения оттока воспалительного секрета из предстательной железы проводится длительная спазмолитическая терапия (но-шпа, баралгин), а также применяются ректальные свечи с экстрактом белладонны и ихтиолом, микроклизмы с ромашкой, антипирином, горячие сидячие ванны. В некоторых случаях для усиления действия лекарственных веществ в свечи добавляется 1 г димексида. Свечи вводятся 1 или 2 раза в день в течение 1–1,5 мес.

При хроническом хламидийном простатите можно рекомендовать микроклизмы следующего состава:

- клацид 2,5 г,
- трихопол 5,0 г,
- нистатин 250 000 ЕД,
- трипсин или химотрипсин 50 мг,
- димексид 2 мл,
- новокаин 0,25% раствор 60 мл.

2,5 мл полученного раствора смешивают с 50 мл кипяченой воды и вводят в клизме 2 раза в день утром и вечером. Курс лечения — 14 микроклизм.

При хроническом простатите широко применяются сантиметровые волны (аппарат «Луч-2», ректальный излучатель, 12–15 процедур по 20–30 мин. ежедневно), диадинамические токи, обусловливающие активный электромассаж простаты с выделением ее секрета наружу; диадинамофорез ихтиола, трипсина. Из других видов лечения при хроническом простатите используют электрофорез новокаина, дарсонвализацию, различные виды ультразвуковой терапии, рефлексотерапию (иглоукалывание, лазерную акупунктуру).

Больным с длительно текущим воспалительным простатитом в период неполной ремиссии рекомендуются грязелечение в виде ректальных тампонов и «трусов», аппликации парафина или озокерита.

Для лечения уретрита применяют инстилляции 0,5% раствора нитрата серебра или 2% раствора протаргола (5–7 инстилляций через 1–2 дня), промывание уретры раствором калия перманганата, хлоргексидина.

При наличии у больного баланита или баланопостита рекомендуется в течение 28–30 дней 3–4 раза в день наносить на головку полового члена мазь с эритромицином, тетрациклином.

Лечение аднексита, кольпита, эрозий шейки матки у женщин проводят акушеры-гинекологи, при этом используются вагинальные тампоны, содержащие антибиотики, в частности, кларитромицин, эритромицин, тетрациклин. Можно использовать мазевые формы эритромицина, тетрациклина. Тампоны вводят во влагалище 1 раз в день на 10 часов или 2 раза в день (утром на 2 часа и вечером на 8 часов). На курс лечения необходимо 10–14 тампонов при однократном введении в течение дня и 20–28 тампонов при двукратном введении.

Можно проводить также уретральные инстилляции аналогично тому, как это описано для мужчин. При хламидийных уретритах как у мужчин, так и у женщин целесообразно применение 5% линимента циклоферона, который вводят эндоуретрально по 5 мл 1 раз в сутки, на курс 7–10 инстилляций.

Дезинтоксикационная терапия

При высокой активности реактивного артрита наблюдаются выраженные явления интоксикации (головная боль, общая слабость, снижение аппетита, недомогание, снижение физической работоспособности). Для уменьшения симптомов интоксикации применяются общие неспецифические мероприятия (внутривенное капельное вливание раствора Рингера, 5% раствора глюкозы, прием внутрь сбалансированных поливитаминных комплексов, эссенциале, прием адаптогенов — настойка или таблетки женьшеня, пантокрин, элеутерококк, цигапан и др.).

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

В. Т. Ивашкин и В. К. Султанов (2005) считают нестероидные противовоспалительные препараты в индивидуально подобранных дозах основой терапии реактивных артритов. В. И. Мазуров и соавт. (2008) называют НПВП основными средствами «актуальной терапии» реактивного артрита в связи с их способностью купировать суставной синдром (причем не только артрит, синовиит, но и энтезиты) — основной субъективный и объ-

https://t.me/medknigi

ективный признак реактивного артрита. Вместе с тем НПВП не укорачивают длительности заболевания, не излечивают реактивный артрит и, к сожалению, при длительном приеме, особенно в больших дозах, могут вызывать гастропатию, энтеропатию, гепатопатию.

Подробно о механизме действия нестероидных противовоспалительных препаратов, суточных дозах и побочных эффектах см. главу «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь напомним, что эти препараты ингибируют активность ферментов циклооксигеназ (ЦОГ), под влиянием которых арахидоновая кислота превращается в простагландины, простациклины и тромбоксаны. Существуют изоформы циклооксигеназы — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Под влиянием ЦОГ-1 из арахидоновой кислоты образуются физиологические гастропротекторные простагландины, защищающие слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Под влиянием ЦОГ-2 образуются патологические провоспалительные простагландины, участвующие в развитии воспаления и обусловливающие общие и местные симптомы воспаления (повышение температуры тела, боли и отек в области воспаленных суставов, гиперемию и местное повышение температуры кожи над воспаленными суставами).

Нестероидные противовоспалительные препараты блокируют активность ЦОГ-2 и в связи с этим проявляют противовоспалительное действие. Однако, к сожалению, большинство этих препаратов угнетают активность ЦОГ-1, что обусловливает снижение образования защитных простагландинов, в связи с чем могут возникать побочные эффекты:

- боли в эпигастральной области и в других отделах живота;
- эрозивно-язвенное поражение гастродуоденальной зоны;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- интерстициальный нефрит (развивается при использовании препаратов в больших дозах, особенно в течение длительного времени);
- лейкопения;
- агранулоцитоз;
- задержка жидкости;
- гепатопатия.

Особенно часто наблюдаются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (НПВП-гастропатия, энтеропатия). Основными факторами риска НПВП-гастропатии являются пожилой возраст, наличие язвенной болезни в анамнезе и особенно желудочно-кишечного кровотечения, длительный прием высоких доз или одновременный прием нескольких противовоспалительных препаратов, сочетанная терапия НПВП и глюкокортикостероидами. Для профилактики и лечения НПВП-гастропатии препаратами первого ряда являются ингибиторы протонной помпы (омепразол, рамепразол, пантопразол, лансопразол).

В настоящее время в распоряжении врача имеются нестероидные противовоспалительные препараты, которые в большей или меньшей степени селективно блокируют ЦОГ-2 и не блокируют или почти не блокируют ЦОГ-1. Таким образом, селективные ЦОГ-2-ингибиторы не вызывают эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны и именно их более целесообразно рекомендовать для лечения больных реактивным артритом. К селективным ЦОГ-2-ингибиторам относятся нимесулид (найз, нимесил), мелоксикам (мовалис), целекоксиб (целебрекс) и др.

В. И. Мазуров и соавт. (2008) указывают, что селективные ЦОГ-2-ингибиторы сопоставимы со стандартными НПВП, в частности, с диклофенаком («золотым стандартом» НПВП), по противовоспалительному и обезболивающему эффектам.

Следует отметить, что *целекоксиб* не рекомендуется принимать больным с выраженным коронарным атеросклерозом, так как у него отсутствует антиагрегантный эффект. Считают, что он, напротив, усиливает агрегацию тромбоцитов и тем самым может обострять течение ишемической болезни сердца и даже способствовать развитию инфаркта миокарда. *Нимесулид* потенциально гепатотоксичен и строго противопоказан при патологии печени. Своеобразной особенностью *мелоксикама* является выраженное аналгетическое действие и несколько более слабый противовоспалительный эффект.

Принято считать, что наибольший противовоспалительный и противоболевой эффект отмечается у *диклофенака*.

Заслуживает упоминания препарат *нейродикловит*, который представляет собой сочетание диклофенака 50 мг, тиамина гидрохлорида (витамина B_1), пиридоксина гидрохлорида (витамина B_6) и цианкобаламина (витамина B_{12}) 250 мкг. Нейротропные витамины группы В, входящие в состав препарата, усиливают противовоспалительный и особенно обезболивающий эффекты диклофенака и уменьшают его ульцерогенное влияние на слизистую оболочку желудка. К тому же в нейродикловите микрогранулы диклофенака помещены в кишечно-растворимую оболочку, которая обусловливает его высвобождение только в кишечнике, что предупреждает повреждение желудка. Для нейродикловита не характерны и другие побочные эффекты НПВП — головная боль,

головокружение, лейкопения, задержка жидкости, интерстициальный нефрит. Нейродикловит назначают по 1 капсуле 2–3 раза в день.

Существуют формы **НПВП для парентерального введения** (обычно их вводят при резко выраженном болевом синдроме):

- *диклофенак* выпускается в виде 2,5% раствора по 3 мл в ампулах для внутримышечного введения (алмирал, вольтарен, вотрекс, диклоберл, диклоген, дикломелан, диклонат, диклоран, диклофен, наклофен, ортофен, фелоран);
- *кетопрофен* выпускается в ампулах по 2 мл 5% раствора для внутримышечного введения (кетонал);
- *декскетопрофен* в ампулах по 2 мл с содержанием в 1 ампуле 50 мг лекарственного вещества (дексалгин);
- *пироксикам* в ампулах для внутримышечного введения по 1 мл с содержанием 20 мг лекарственного вещества;
- *мелоксикам* — ампулы для внутримышечного введения по 1,5 мл с содержанием в 1 ампуле 15 мг лекарственного вещества (мовалис).

Местное лечение артрита, бурсита, энтезитов

Локальная терапия реактивного артрита включает внутрисуставное введение глюкокортикостероидов и местное применение НПВП в виде мазей, гелей или кремов. К внутрисуставному введению глюкокортикоидов прибегают при выраженном воспалении сустава с выпотом, сильными болями и ограничением функции сустава. В этом случае нестероидные противовоспалительные препараты не могут полностью купировать болевой синдром и приносят лишь частичное и непродолжительное облегчение.

При значительном выпоте в суставе во время острой атаки вначале удаляют выпот, а затем вводят в сустав глюкокортикостероидный препарат.

Формы выпуска и состав глюкокортикостероидных препаратов для внутрисуставного введения, а также дозы вводимого глюкокортикостероида в зависимости от величины сустава описаны в главе «Лечение ревматоидного артрита» и соответствуют дозам при ревматоидном артрите. Наиболее часто для внутрисуставного введения используют суспензию гидрокортизона ацетата, раствор для инъекций дипроспан, суспензию флостерона, суспензию кеналога, суспензию метилпреднизолона ацетата продленного действия (депо-медрол).

Наиболее оптимальным глюкокортикостероидом для внутрисуставного введения считается *дипроспан*. В 1 мл препарата содержится 2 мг быстро действующего бетаметазона динатрия фосфата и 5 мг медленно и длительно действующего бетаметазона дипропионата. Обычно в коленные суставы вводят по 1 мл дипроспана, в голеностопные и лучезапястные суставы — по 0,5 мл. Терапевтический эффект после внутрисуставного введения дипроспана наступает в день введения и сохраняется около 17–20 дней и даже дольше. Обычно достаточно 1 (иногда 2) инъекций глюкокортикостероида в пораженный сустав. Повторные инъекции глюкокортикостероидов в один и тот же сустав рекомендуется делать в случае необходимости лишь через 3–4 месяца.

При упорно протекающих периартритах и энтезитах с выраженным болевым синдромом, не поддающихся НПВП, производят инъекции глюкокортикостероидов периартикулярно и в болезненные точки. Наиболее часто используют дипроспан.

При реактивном артрите возможно упорное, хроническое течение заболевания с выраженными болями в пораженном суставе и даже склонностью к анкилозированию. Некоторые авторы считают уместным в этом случае внутрисуставное введение цитостатика метотрексата (см. главу «Лечение ревматоидного артрита»), однако следует отметить, что вопрос о количестве и частоте внутрисуставных инъекций метотрексата в этом случае окончательно не решен. Внутрисуставно вводят 5–10 мг метотрексата однократно или 2 раза с интервалом в 7–10 дней. При сформировавшемся анкилозе сустава и значительной деструкции суставных костей и хряща метотрексат в сустав не вводят.

Широко применяется локальная терапия реактивного артрита в виде нанесения на болезненный сустав мазей, кремов, гелей, содержащих НПВП, а также болеутоляющих и противовоспалительных жидкостей (примочки, компрессы).

Все эти методики изложены в главе «Лечение ревматоидного артрита» и полностью могут быть использованы при лечении больных реактивным артритом. Следует отметить выраженный противовоспалительный и обезболивающий эффект аппликаций диметилсульфоксида (димексида) в виде 50% раствора на дистиллированной воде. Для усиления эффекта димексида к нему добавляют анальгин 25 мг на 1 мл раствора, гепарин 250 ЕД на 1 мл раствора, гидрокортизон 0,75 мг на 1 мл раствора. Обычно для аппликаций (примочек) требуется 10–20 мл полученной смеси. Аппликации (примочки) делают ежедневно, курс состоит из 5–7 процедур. Аппликации димексида, мази, гели, содержащие НПВП, применяются также

https://t.me/medknigi

при энтезитах, при этом необходимо ограничить физические нагрузки.

Лечение глюкокортикоидными препаратами

Известно, что по мере удлинения срока существования реактивного артрита все большее значение в его прогрессировании и утяжелении клинической картины начинают играть иммуновоспалительные и аутоиммунные механизмы.

Еще в 1974 г. Ю. Н. Ковалевым и И. И. Ильиным была разработана концепция двухстадийного течения болезни Рейтера (первая, ранняя, инфекционная стадия продолжительностью до 3 месяцев и вторая, поздняя стадия иммунного воспаления, возникающая через 3 месяца с момента заболевания). Лечение заболевания в ранней инфекционной стадии антибиотиками, ингибирующими хламидии, быстро приводит к регрессу всех симптомов болезни и выздоровлению. Если лечение в инфекционной стадии не проводится, болезнь Рейтера переходит в стадию иммунного воспаления, а хламидии, выполнив роль «пускового механизма», уже не влияют на дальнейший характер клинических проявлений, поэтому антибиотики, вызывающие их гибель, как в клинической практике, так и в эксперименте мало меняют характер течения патологического процесса (Ю. Н. Ковалев, 1990).

Концепция Ю. Н. Ковалева и И. И. Ильина о двухстадийном развитии болезни Рейтера получила подтверждение в последующие годы, в том числе и в экспериментах на животных, а также на обширном клиническом материале. Ю. Н. Ковалев и соавт. (2006) указывают, что во 2-й иммунологической стадии заболевания у больных с преобладанием в клинической картине симптомов распространенного суставного процесса в 1,5–2 раза чаще, чем у больных с поражением кожи и глаз, обнаруживается усиленная иммунная реакция к антигенам синовиальной оболочки суставов, а у больных с иридоциклитом, увеитом и незначительным суставным синдромом значительно чаще иммунные реакции были направлены против антигенов сосудистой оболочки глаза. Авторы обнаружили с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции у 90,4% мужчин с преимущественно суставной формой болезни Рейтера образование иммунных комплексов на синовиальной оболочке суставов.

Все вышеизложенное позволяет обсуждать возможность применения системной глюкокортикостероидной терапии в лечении реактивного артрита, учитывая мощный противовоспалительный эффект глюкокортикостероидов и их способность подавлять аутоиммунные реакции.

Большинство специалистов указывают, что глюкокортикостероиды следует применять при упорном суставном синдроме с выраженными болями, отечностью в области пораженного сустава (суставов), высокой лабораторной активностью воспаления при отсутствии эффекта от НПВП. Однако единых рекомендаций в отношении доз глюкокортикоидов и длительности применения препаратов нет.

В национальном британском руководстве «Ведение больных реактивным артритом, приобретенным половым путем» (2008) по вышеназванным показаниям рекомендуется прием преднизолона внутрь в суточной дозе 10–30 мг короткими курсами (длительность курса не указана) или однократное внутримышечное введение 80–120 мг продленной формы метилпреднизолона.

В национальном российском руководстве «Ревматология» (2008) под ред. В. А. Насоновой и Е. Л. Насонова указано, что «при упорном артрите и неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов прибегают к назначению глюкокортикоидов (преднизолон внутрь не более 10 мг в сутки, длительность приема не называется). Наряду с этим подчеркивается, что «более выраженный терапевтический эффект наблюдают при внутрисуставном и периартикулярном введении глюкокортикоидов».

В. Т. Ивашкин и В. К. Султанов в руководстве для врачей «Болезни суставов» (2005) пишут, что «показанием к назначению глюкокортикоидов служит неэффективность лечения нестероидными противовоспалительными препаратами больных с высокой активностью воспалительных изменений и системными проявлениями иммуновоспалительного процесса». Дозы глюкокортикоидов и длительность лечения не указываются.

По этим же показаниям рекомендует применять глюкокортикоиды при реактивном артрите А. М. Лила (2008). Автор указывает, что доза преднизолона зависит от активности заболевания и составляет 30–60 мг/сут, после достижения терапевтического эффекта постепенно снижается до полной отмены. Профессор А. М. Лила далее отмечает, что при торпидном течении реактивного артрита с высокой иммунологической активностью можно получить быстрый выраженный эффект при проведении пульс-терапии метилпреднизолоном (вводится внутривенно капельно 1000 мг метилпреднизолона 1 раз в день 3 дня подряд).

А. Ю. Бельгов (2009) в обзорной статье «Реактивные артриты: диагностика и лечение» от-

мечает, что глюкокортикостероиды назначают с целью купирования активности реактивного артрита, препаратом выбора называет преднизолон и рекомендует вводить его по 150 мг внутривенно капельно ежедневно в течение 10–15 дней, а при недостаточной эффективности преднизолона предлагает использовать дипроспан внутримышечно по 1 мл 1 раз в 10–15 дней. Далее указывается, что если курс внутримышечных инъекций дипроспана не купирует активность реактивного артрита, следует назначить преднизолон внутрь по 20–30 мг/сут коротким курсом (10–15 дней) с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены препарата.

А. Ю. Бельгов (2009) предупреждает также, что длительный прием преднизолона противопоказан при реактивном артрите, так как может способствовать хронизации и даже прогрессированию воспаления. При наиболее тяжелом течении реактивного артрита с высокой клинической и лабораторной активностью А. Ю. Бельгов (2009) рекомендует пульс-терапию метилпреднизолоном по той же методике, что описана выше (внутривенно капельно 500–1000 мг метилпреднизолона 1 раз в день 3 дня подряд).

Т. В. Казакова и соавт. (2010) считают, что системное использование глюкокортикостероидов при реактивном артрите обычно не показано, за исключением коротких курсов (длительность курсов и дозы глюкокортикоидов не указаны) при упорном течении артритов или при прогрессирующих нарушениях проводимости сердца.

Резюмируя этот раздел, следует еще раз подчеркнуть, что глюкокортикоиды показаны лишь при упорном течении реактивного артрита с выраженным суставным синдромом, высокой клинической и лабораторной активностью, при этом лучше проводить непродолжительные курсы терапии (при очень высокой активности — пульс-терапию). Следует помнить о побочных эффектах системной глюкокортикостероидной терапии (см. главу «Лечение ревматоидного артрита»). Предпочтение следует отдавать внутрисуставному введению глюкокортикостероидов.

Лечение базисными болезнь-модифицирующими противоревматическими средствами

Подробно о базисных болезнь-модифицирующих противоревматических средствах см. в главе «Лечение ревматоидного артрита». Лечение реактивного артрита базисными болезнь-модифицирующими противоревматическими препаратами обсуждается потому, что они способны подавить основные иммунопатологические процессы и тем самым повлиять на течение и прогрессирование заболевания.

Из большой группы базисных болезнь-модифицирующих противовоспалительных препаратов в лечении реактивного артрита обсуждаются преимущественно метотрексат и сульфасалазин.

В национальном руководстве Великобритании «Ведение больных реактивным артритом, приобретенным половым путем» (2008) отношение к лечению метотрексатом излагается следующим образом: *метотрексат* назначается тогда, когда симптомы, делающие больного нетрудоспособным, существуют около 3 или более месяцев или имеются признаки эрозивного повреждения сустава. Доза метотрексата колеблется от 7,5 до 15 мг в неделю. Одновременно необходимо принимать внутрь фолиевую кислоту однократно 5 мг в неделю в день приема метотрексата или на следующий день. Препарат удобен для приема и оказывает благоприятное влияние при ревматоидном и псориатическом артрите, но нет плацебо-контролируемых исследований по его применению при реактивном артрите.

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) лечение метотрексатом рекомендуется при затяжном и хроническом течении реактивного артрита лишь при неэффективности лечения сульфасалазином. Рекомендуется начинать лечение метотрексатом с 7,5 мг в неделю и постепенно увеличить дозу до 15–20 мг в неделю.

В. Т. Ивашкин и В. К. Султанов (2005) считают, что базисную терапию следует проводить, когда реактивный артрит и болезнь Рейтера приобретают хроническое течение и угрожают развитием деструктивных изменений в суставах.

А. М. Лила (2008) рекомендует включение в комплексную терапию реактивного артрита базисных препаратов при длительно сохраняющейся клинико-лабораторной активности (хронизации заболевания) с системными проявлениями (лихорадка, похудание, лимфаденопатия, анемия, поражение глаз), отсутствии эффекта от проводимого лечения, причем при наличии кожно-слизистых поражений предпочтение отдается метотрексату.

Т. В. Казакова и соавт. (2010) считают, что метотрексат можно успешно использовать у пациентов со спинальными симптомами, так как он способен уменьшать рентгенологическое прогрессирование как периферического, так и спинального суставного синдрома.

Сульфасалазин является наиболее часто назначаемым препаратом базисной терапии при реак-

https://t.me/medknigi

тивном артрите. Показания для его назначения практически те же, что для метотрексата, однако есть мнение, что сульфасалазин более эффективен при энтероколитической форме реактивного артрита.

Т. В. Казакова и соавт. (2010) рекомендуют назначать сульфасалазин по 2,0 г/сут, если у больного реактивным артритом симптомы сохраняются на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами более 3 месяцев, причем, по мнению авторов, эффективность сульфасалазина продемонстрирована даже у пациентов с 10-летним стажем заболевания.

А. М. Лила (2008) отмечает, что наиболее широко для лечения реактивного артрита используется сульфасалазин, обладающий антибактериальным и иммунодепрессантным эффектом, и рекомендует назначать сульфасалазин в начальной дозе 0,5 г в сутки с последующим ее увеличением до 2,0–3,0 г, минимальная продолжительность курса лечения 6–8 месяцев.

Азатиоприн (имуран) назначается по тем же показаниям, что сульфасалазин и метотрексат (т. е. при наличии упорного суставного синдрома с высокими признаками активности, продолжающегося 3 месяца и более, особенно при наличии эрозивных изменений в суставе). Суточная доза азатиоприна (имурана) составляет 100–150 мг (1–2 мг/кг/сут).

Ю. Н. Ковалев и соавт. (2008) сообщают об эффективности лечения реактивного артрита *препаратами золота*. Авторы назначали кризанолотерапию (кризанол — препарат, содержащий золото) больным с HLA B35, B27, B17, B11, так как у этих больных суставной синдром протекал более тяжело и упорно, а также больным, у которых не удалось излечить воспалительный процесс в мочеполовой системе и им угрожал рецидив заболевания. Лечение проводилось кризанолом в виде внутримышечных инъекций по 2 мл 5% взвеси (34 мг металлического золота) еженедельно (на курс не менее 1,0 г металлического золота).

Механизм действия, побочные эффекты препаратов базисного действия, противопоказания к их назначению изложены ранее в главе «Лечение ревматоидного артрита».

В последние годы в лечении реактивного артрита обсуждается применение группы препаратов, которые получили название «биологические препараты» или «биологические агенты». Это лекарственные препараты, производимые с использованием биотехнологий и осуществляющие целенаправленное блокирование ключевых моментов воспаления (в первую очередь фактор некроза опухоли-α) с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам, а также другим биологически активным молекулам.

Подробно об этих препаратах, механизме их действия, побочных эффектах, противопоказаниях к назначению — см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) указывается, что «в последнее время при резистентных к терапии вариантах реактивного артрита используют ингибитор фактора некроза опухоли-α инфликсимаб, биологические агенты способствуют разрешению не только периферических артритов и спондилита, но также энтезитов, дактилитов, острого переднего увеита». Методика лечения и дифференцированные показания к лечению реактивного артрита инфликсимабом не приведены.

В национальном руководстве Великобритании «Ведение больных реактивным артритом, приобретенным половым путем» (2008) подчеркивается необходимость дальнейшего изучения возможности применения биологических препаратов при реактивных артритах и обращается внимание на возможность реактивации инфекционного триггера при этом заболевании, в частности, обострения урогенитального хламидиоза.

А. М. Лила (2008) пишет о том, что обсуждается вопрос о применении «биологических агентов» при тяжелых хронических вариантах течения реактивного артрита – инфликсимаба (химерных моноклональных антител к фактору некроза опухоли-α), этанерцепта (рекомбинантного растворимого рецептора к фактору некроза опухоли-α), анакинры (рекомбинантного растворимого антагониста рецепторов к интерлейкину-1).

Следует отметить, что в настоящее время не существует, к сожалению, единого мнения о показаниях, дозах и методах лечения реактивного артрита биологическими препаратами. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Существует мнение о возможности комбинирования двух базисных препаратов при неэффективности монотерапии: описывают комбинацию сульфасалазина и метотрексата, сульфасалазина и плаквенила (см. эти сочетания в главе «Лечение ревматоидного артрита»).

Методы экстракорпоральной терапии — плазмаферез и гемосорбция

Плазмаферез и гемосорбция проявляют как дезинтоксикационное, так и иммуномодулирующее действие.

Опыт применения этих методов лечения у больных реактивным артритом невелик. Е. В. Гембицкий и А. В. Глазунов (1987) наблюдали значительное улучшение общего состояния при лечении плазмаферезом у 53% больных реактивным артритом, однако это улучшение было непродолжительным. Авторы рекомендовали сочетать плазмаферез с лечением глюкокортикостероидами и цитостатиками.

А. М. Лила (2008) рекомендует использовать методы экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез, в том числе и обменный тромбоцитаферез, криоплазмасорбцию, гемосорбцию) при высокой клинико-иммунологической активности реактивного артрита, тромбоцитозе и недостаточной эффективности комплексной терапии, включая препараты «базисной терапии». Выполняется 3–4 процедуры с интервалом в 3–5 дней.

Ю. Н. Коновалов и соавт. (2006) предложили проводить экстракорпоральную фотохимиотерапию (фотофорез) следующим образом. За 2 часа до процедуры принимают оксаролен-ультра из расчета 10 мг/кг. Затем извлекают лейкоциты (цитафорез) из 1 л крови и подвергают их ультрафиолетовому облучению в течение 30 минут. Мощность ультрафиолетового облучения 15 мВт/см^2. Обработанную ультрафиолетом лейкоцитарную массу реинфузируют. Курс лечения состоит из 4 сеансов (2 сеанса в неделю). Ю. Н. Ковалев и соавт. (2006) отмечали быстрое уменьшение отека, покраснения кожи и боли в области пораженного сустава.

Физиотерапевтическое лечение

Физиотерапия на пораженные суставы может значительно уменьшить болевой суставной синдром, улучшить подвижность пораженных суставов. Обычно к физиотерапевтическому лечению приступают при снижении активности патологического иммуновоспалительного процесса на фоне продолжающегося медикаментозного лечения.

Обезболивающим эффектом и умеренным противовоспалительным действием обладают следующие процедуры:

- низкоинтенсивное лазерное излучение (установлено также рассасывающее действие и положительное влияние на трофику околосуставных тканей наряду с обезболивающим и противовоспалительным эффектом);
- магнитотерапия;
- сочетанная магнитотерапия и лазеротерапия (постоянное магнитное поле 43 мТл и инфракрасное лазерное излучение — длина волны 0,85 мкм, суммарная мощность 40 мВт), продолжительность сеанса 10 мин., на курс 10–15 процедур. А. А. Бакулев и соавт. (1999) отмечали при использовании магнитно-лазерной терапии уменьшение болей и экссудативно-пролиферативных явлений в области пораженных суставов и увеличение в них объема движений;
- фонофорез лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным и болеутоляющим действием (гидрокортизона, индометацина или вольтарена);
- микроволновая терапия;
- крайне высокочастотные токи (КВЧ-терапия).

Неплохой обезболивающий эффект оказывает иглорефлексотерапия.

Кроме того, болевой суставной синдром уменьшается под влиянием втирания обезболивающих мазей, содержащих нестероидные противовоспалительные средства, а также мазей финалгон, никофлекс и др. Многим больным приносят облегчение аппликации меновазина, полезны согревающие компрессы на больной сустав.

Для уменьшения пролиферативных явлений и улучшения функционального состояния суставов рекомендуются электрофорез лидазы, аппликации озокерита и парафина, лечебной грязи.

Бальнеотерапия при реактивном артрите применяется нешироко. При выраженном болевом синдроме могут быть полезны радоновые ванны (обычно у лиц более старшего и пожилого возраста), применяются сероводородные и йодобромные ванны.

Повторные курсы физиотерапевтического лечения обычно проводят через 3–4 месяца.

Лечебная физкультура и массаж

Начинать лечебную физкультуру рекомендуется рано. При уменьшении боли и снижении общей активности назначают статические упражнения для периартикулярной мускулатуры в положении лежа. При дальнейшем снижении активности процесса и уменьшении лабораторных признаков воспаления лечебная физкультура проводится в полном объеме, она способствует улучшению функции суставов. Одновременно назначается массаж мышц спины, конечностей. Массаж уменьшает болевые ощущения в суставах, улучшает состояние системы микроциркуляции, оказывает положительное влияние на мышцы и функцию суставов.

Лечение внесуставных проявлений реактивного артрита

Лечение поражений глаз

Патология глаз наблюдается у 30–90% больных реактивным артритом. Наиболее частыми проявлениями можно считать конъюнктивит, кератит, увеит, при этом в затянувшейся (аутоиммунной) стадии заболевания наблюдаются две формы увеита: передний рецидивирующий ирит (иридоциклит) и первично-хронический увеит с тенденцией к генерализации процесса. Имеются сообщения о нередком выявлении хламидий в конъюнктиве.

Рекомендуют антибактериальную терапию реактивных артритов проводить в сочетании с глазными аппликациями 1% тетрациклиновой мази 4 раза в день в течение 2–4 недель при остром конъюнктивите и в течение 4–8 недель при хроническом конъюнктивите.

При развитии кератоконъюнктивита рекомендуются мази, содержащие гидрокортизон, или инстилляции кортикостероидов.

При переднем фибринозном увеите на фоне антибактериальной терапии используют местно симптоматические средства: мидриатики, ферментные препараты, оказывающие рассасывающее действие. При резко выраженном увеите нередко используется внутривенное введение преднизолона 60 мг внутривенно 1–2 раза в день в течение 2–7 дней.

Для лечения увеита в хронической стадии болезни Рейтера применяется иммунокорригирующая терапия с учетом количества и функциональной способности Т-лимфоцитов и их субпопуляций. С целью иммунодепрессантного эффекта и подавления воспаления применяются местно глюкокортикоиды в виде подконъюнктивальных, парабульбарных и ретробульбарных инъекций (с учетом локализации воспалительного процесса).

При часто рецидивирующих увеитах указанное местное лечение глюкокортикостероидами сочетается с системной глюкокортикостероидной терапией (чаще всего метилпреднизолон или медрол внутрь) в течение 1–2 месяцев. Суточная доза преднизолона колеблется от 40 до 60 мг до получения эффекта с последующим медленным снижением по 5–7,5 мг в неделю. При выраженных лабораторных и клинических признаках иммунного воспалительного процесса в комплексную терапию увеита включают плазмаферез.

Лечение поражений кожи и слизистых оболочек

Подробно см. в соответствующих руководствах по кожным болезням. Здесь приведем лишь основные положения, важные для терапевта и врача общей практики.

Для лечения цирцинарного баланита (воспаления головки полового члена) можно рекомендовать местные ванночки с дезинфицирующими растворами или мази на головку полового члена, содержащие противохламидийные антибиотики, а в последующем – мази с глюкокортикостероидами.

При распространенных псориазоподобных высыпаниях на коже и кератодермии показано лечение цитостатиками (метотрексатом), местно целесообразно применять мазь элоком С, содержащую в 1 г глюкокортикоид мометазон 1 мг и салициловую кислоту 50 мг. По мнению В. А. Молочкова и соавт. (2001), хорошие результаты можно получить при приеме внутрь ретиноида тигазона по 0,8 мг/кг внутрь ежедневно в два приема.

При ограниченной ладонно-подошвенной кератодермии местно применяют кератолитические мази и элоком С. Для лечения глосситов применяют полоскания полости рта дезинфицирующими растворами, в частности, 0.1% раствором мирамистина, местно — солкосерил (дентальная паста), куриозин.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение показано больным болезнью Рейтера при полной ликвидации активности патологического процесса, а при хроническом течении заболевания — при отсутствии активности или активности не выше I степени.

Показаны преимущественно бальнеокурорты и курорты с грязелечением: Бердянск, Железноводск, Пятигорск, Евпатория, Сочи. В Беларуси — бальнеогрязевые курорты «Ждановичи» и «Нарочь» (Минская область), «Приднепровский» (Гомельская область), «Полесье» (Брестская область). Должны широко использоваться также местные пригородные санатории.

Целесообразно рекомендовать такие курорты, на которых одновременно можно проводить лечение артрита и хронического урологического воспалительного очага.

Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за больными болезнью Рейтера осуществляют ревматолог, терапевт, уролог, окулист.

При клиническом выздоровлении ревматолог и уролог осматривают больного 1 раз в 6 месяцев, при хроническом течении заболевания — 1 раз в 3 месяца. По мере необходимости больные осматриваются окулистом, дерматологом, при поражении внутренних органов — терапевтом.

При посещении врача выполняют общий анализ крови, мочи, оценивают биохимические критерии воспаления. Рентгенография суставов производится 1 раз в год (при хроническом течении заболевания).

При диспансерном осмотре оценивают выраженность болевого синдрома, активность воспалительного процесса, рецидивы артрита, состояние мочеполовой системы и глаз.

Прогноз реактивного артрита связан с различными факторами (в частности, с критериями излечения основного очага инфекции, прежде всего урогенитальной, повторными инфицированиями при продолжающихся сексуальных отношениях с инфицированными половыми партнерами) и носительством HLA-B27. Прогноз лучше при энтерогенном реактивном артрите, чем при урогенном, рецидивирующее течение встречается значительно чаще при наличии классической триады Рейтера (артрит + уретрит + конъюнктивит) по сравнению с ее абортивными формами. Трансформация в затяжное и хроническое течение заболевания наблюдается у 17% больных, однако функция суставов нарушается сравнительно редко и работоспособность сохраняется.

https://t.me/medknigi

69 Лечение артритов, связанных с инфекцией

Лечение вирусных артритов

Обычно вирусные артриты возникают в продромальном периоде вирусной инфекции, но могут развиваться и в период развернутой клинической картины. Вирусные артриты бывают при различных вирусных инфекциях, но чаще — при аденовирусной инфекции, эпидемическом паротите, гриппе и парагриппе, цитомегаловирусной инфекции, коревой краснухе, тяжелой герпетической инфекции, вирусных гепатитах, ВИЧ-инфекции. У многих больных суставной синдром проявляется не артритом в полном смысле этого слова, а ограничивается артралгией или полиартралгиями.

Вирусные артриты имеют ряд общих клинических черт, независимо от вида вирусной инфекции, хотя, конечно, это утверждение не означает отсутствия характерных нозологических особенностей вирусного артрита.

Общими клиническими признаками вирусных артритов являются:

- возникновение обычно в продромальном периоде вирусной инфекции, но в ряде случаев и в период развернутой клинической картины вирусного заболевания;
- симметричное поражение преимущественно мелких суставов, однако следует отметить возможность поражения крупных суставов и околосуставных мягких тканей;
- отсутствие деструктивно-эрозивных изменений в суставах;
- отсутствие хронизации процесса (длительное существование суставного синдрома с симметричным поражением мелких суставов после исчезновения клиники вирусной инфекции, т. е. после выздоровления, требует исключения ревматоидного артрита);
- благоприятный «суставной прогноз».

Основные принципы лечения вирусных артритов

- В остром периоде вирусных артритов необходимо соблюдение постельного режима в течение 3–5 дней, при значительно выраженном синовиите, отечности в области пораженного сустава может быть целесообразна иммобилизация сустава на 2–3 дня;
- лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (см. главу «Лечение ревматоидного артрита»);
- при сохранении выраженного и стойкого болевого синдрома, несмотря на лечение НПВП, полезно назначение физиотерапевтических процедур (магнитотерапия, лазерное излучение, фонофорез с гидрокортизоном и димексидом) на пораженные суставы, аппликации гелей и мазей с НПВП;
- в редких случаях при резко выраженном синовиите проводится пункция сустава с последующим введением в него глюкокортикоида (гидрокортизона, дипроспана, кеналога).

Лечение бактериального септического артрита

Бактериальный септический артрит — это острый артрит, развивающийся вследствие гематогенного заноса инфекции или прямого (непосредственного) проникновения бактерий в полость сустава (например, при диагностической или лечебной пункции). *Наиболее частыми возбудителями*, вызывающими острый септический артрит, являются золотистый стафилококк (чаще всего у больных сахарным диабетом), пиогенный стрептококк, грамотрицательные (синегнойная палочка, кишечная палочка и др.). В последние годы нередко причиной септического артрита становится пневмококк.

Следует отметить, что частая причина острого септического артрита — гонококк (в 42–80 % случаев диссеминированной гонококковой инфекции).

Основными *факторами риска* острого септического артрита являются:

- возраст старше 60 лет;
- ревматоидный артрит;
- остеоартрит;
- сахарный диабет;
- лечение глюкокортикоидами;
- заболевания почек;
- лечение цитостатиками;
- цирроз печени;
- врожденная или приобретенная гипо- или агаммаглобулинемия;
- ВИЧ-инфекция;
- наличие остеомиелита.

https://t.me/medknigi

Основные клинические проявления негонококкового септического артрита

- Лихорадка (иногда значительно выраженная, с ознобами, однако в некоторых случаях —субфебрильная);
- быстрое развитие артрита с выраженными болями в суставе и быстрым и значительным ограничением функции сустава);
- наиболее частое поражение коленного, тазобедренного сустава, на втором месте по частоте — поражение плечевых и голеностопных суставов, хотя, конечно, поражаться может любой сустав;
- выраженные местные признаки воспаления сустава: гиперемия кожи, отек, нередко обнаруживается симптом флюктуации при пальпации сустава, значительное нарушение функции сустава и усиление болей в суставе при движении в нем.

Лабораторные данные при негонококковом септическом артрите

Основные лабораторные данные при остром септическом артрите негонококковой этиологии:

- лейкоцитоз в периферической крови, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, появление токсической зернистости нейтрофилов, значительное увеличение СОЭ;
- резкое увеличение С-реактивного белка в крови;
- выраженный «биохимический синдром воспаления»: увеличение в крови гаптоглобина, серомукоида, фибрина, сиаловых кислот;
- признаки выраженных воспалительных изменений в синовиальной жидкости: мутность синовиальной жидкости, большое количество лейкоцитов (до 5000 в 1 мм^3 и даже более), значительное преобладание нейтрофилов по сравнению с другими лейкоцитами;
- низкое содержание глюкозы в синовиальной жидкости (в 2 раза меньше по сравнению с сывороткой крови) наблюдается при бактериальных септических артритах; нормальное содержание глюкозы в синовиальной жидкости считается более характерным для вирусных артритов.

Синовиальную жидкость при моноартрите необходимо исследовать в поляризационном свете (поляризационная микроскопия) для исключения острого подагрического артрита и пирофосфатной артропатии.

Мазки синовиальной жидкости окрашивают по Грамму и подвергают бактериоскопии (принадлежность микроорганизмов к грамположительной или грамотрицательной флоре учитывается при назначении антибактериальной терапии).

Очень важно провести культуральные исследования синовиальной жидкости на анаэробы, аэробы, микобактерии, грибы до начала антибактериальной терапии, а после получения результатов внести поправки в лечение (разумеется, лечение нельзя откладывать до получения результатов исследования).

Данные инструментальных исследований при септическом артрите

Рентгенография пораженных суставов выявляет следующие изменения:

- отек капсулы сустава и окружающих мягких тканей;
- расширение суставной щели (в связи с наличием выпота);
- при длительном и плохо (недостаточно) леченном септическом артрите возможно сужение суставной щели — признак разрушения хряща); могут обнаруживаться явления остеомиелита и кальцификация околосуставных тканей.

Рентгенография выявляет также признаки предшествовавшей септическому артриту суставной патологии.

Данные *ультразвукового исследования суставов* при септическом артрите:

- наличие выпота в суставе (УЗИ выявляет даже небольшое количество жидкости в суставе);
- наличие фибриновых сгустков в выпоте как признак синовиита;
- выраженный отек капсулы сустава и периартикулярных тканей;
- расширение внутрисуставной щели в связи с выпотом в полости сустава.

Компьютерная томография — более четко выявляет сужение или расширение суставной щели и предшествующие изменения сустава (до развития септического артрита), наличие эрозий суставных поверхностей, остеита.

Магнитно-резонансная томография выявляет изменения, аналогичные рентгенографическим, но позволяет значительно лучше визуализировать изменения капсулы сустава и перисуставных образований мягких тканей.

https://t.me/medknigi

Лечение негонококкового септического артрита

Основными принципами лечения являются раннее применение антибактериальной терапии и дренирование пораженного сустава, тем более что речь идет о гнойном артрите.

Выбор антибиотиков проводится с учетом особенностей клинической картины септического артрита, обстоятельств заболевания, принадлежности микроорганизмов суставной жидкости к грамположительной флоре (выполнение пункции сустава и исследование мазков полученной синовиальной жидкости по Граму является обязательным) и коррекция лечения антибиотиками после получения результатов культурального исследования синовиальной жидкости на микрофлору и чувствительность ее к антибиотикам.

Антибиотики обычно применяют внутривенно, реже — внутримышечно. Длительность лечения антибиотиками от 2 недель (при выявлении гемофильной палочки или различных штаммов стрептококка) до 3–4 недель при артритах, вызванных стафилококком, синегнойной палочкой или другими представителями грамотрицательной флоры.

При септических артритах, вызванных **грамположительной флорой**, лечение можно начинать с пенициллиназоустойчивого антибиотика *оксациллина* по 1–2 г каждые 4–6 часов внутривенно или внутримышечно, или цефалоспорина I поколения — *цефазолина* — 1,0–2,0 г каждые 8 часов внутривенно. В качестве альтернативных препаратов можно рекомендовать следующие:

- *амоксициллин/клавуланат* 1,2 г каждые 8 часов внутривенно;
- *линезолид* (высокоэффективный антистафилококковый антибиотик) 0,6 г внутривенно каждые 12 часов;
- *ванкомицин* 1,0 г каждые 12 часов внутривенно капельно, возможно сочетание с гентамицином 15–20 мг/кг в сутки в 1–2 введения внутривенно;
- *рифампицин* 0,6 г 1 раз в сутки внутривенно;
- *левофлоксацин* — 0,5 г каждые 12 часов внутривенно;
- *моксифлоксацин* 0,4 г каждые 12 часов внутривенно.

При септических артритах, вызванных **грамотрицательной флорой**, могут быть рекомендованы *амоксициллин/клавуланат*, рифампицин, *левофлоксацин* (дозировки указаны выше), высокоэффективен *имипенем/циластатин* (тиенам) 0,5–1,0 г каждые 6–8 часов внутривенно.

После получения результатов исследования суставной жидкости на микрофлору и чувствительность к антибиотикам в лечение (выбор антибиотика) вносят соответствующие коррективы.

Обязательной является пункция сустава с удалением гнойной суставной жидкости. При остром септическом артрите коленных, локтевых, голеностопных, лучезапястных суставов проводится игольчатая аспирация. При гнойном воспалении тазобедренных, плечевых, грудинноключичных суставов более целесообразен открытый дренаж. Если в течение первых 7 дней приведенные методы лечения эффекта не дают, необходимо решить вопрос об артротомии, для чего следует проконсультироваться с ортопедо-травматологом.

Необходимо, наряду с вышеизложенным лечением, соблюдать постельный режим и придать суставу оптимальное полусогнутое физиологическое положение для профилактики контрактуры.

Целесообразен массаж мышц, прилежащих к суставу. Для уменьшения болевого синдрома применяются нестероидные противовоспалительные средства.

Особенности гонококкового септического артрита

- Типичный гнойный артрит при генерализованной гнойной инфекции развивается у 25–30 % больных, у остальных речь идет о мигрирующих полиартралгиях;
- болеют преимущественно молодые, сексуально активные люди, как правило, не имеющие других заболеваний;
- характерны теносиновииты;
- сопутствуют поражения кожи (папулезная сыпь, которая может при прогрессировании заболевания смениться везикулезной, пустулезной, везикуло-пустулезной сыпью на туловище, верхних и нижних конечностях; элементы папулезной сыпи могут располагаться над пораженными суставами);
- могут быть выражены, но могут и отсутствовать урогенитальные или анальные признаки гонореи;
- наиболее часто при гонорее поражаются мелкие суставы кистей, лучезапястные, локтевые, коленные, голеностопные суставы.

Гонококковую этиологию септического артрита подтверждает:

- обнаружение гонококка в синовиальной жидкости (у 50 % больных);
- обнаружение гонококка культуральным методом при посеве материала из эндоцервикального канала (положительный результат у

https://t.me/medknigi

80–90 % больных), из уретры (положительный результат в 50–70 % случаев), глотки, прямой кишки. В последние годы предпочтение отдается методу полимеразной цепной реакции (более чувствительному и специфичному) для выявления гонококка;
- быстрый клинический ответ на антибактериальную терапию;
- как правило, хороший прогноз и отсутствие осложнений при своевременной терапии.

Особенности лечения острого септического гонококкового артрита

Необходимо соблюдение постельного режима и придание физиологического положения пораженному суставу. Важнейшим методом лечения является антибактериальная терапия. В настоящее время гонококковая инфекция характеризуется во многих случаях значительной устойчивостью к ранее активным антибиотикам пенициллину, тетрациклину, фторхинолонам.

Поэтому большинство специалистов рекомендуют начинать лечение гонококкового артрита с *цефтриаксона* по 1,0–2,0 г внутривенно 1 раз в сутки или *цефотаксима* по 1,0 г каждые 8 часов внутривенно. Резистентность гонококков к этим цефалоспориновым антибиотикам встречается пока крайне редко.

При сохранении чувствительности гонококка к *ципрофлоксацину* возможно лечение этим препаратом по 0,4–0,8 г внутривенно капельно каждые 12 часов.

Лечение острого септического гонококкового артрита антибиотиками продолжается около 2–3 недель или до ликвидации симптомов и еще не менее двух недель после исчезновения всех признаков заболевания. Для купирования суставного синдрома применяют НПВП.

Дренирование воспаленного сустава проводится аналогично тому, как это описано для негонококкового артрита.

https://t.me/medknigi

70 Лечение артрита при лаймской болезни

Лаймская болезнь (болезнь Лайма) — природно-очаговое системное инфекционное заболевание с поражением кожи, суставов, сердечно-сосудистой, нервной, ретикуло-эндотелиальной системы, вызываемое спирохетой *Borrelia burgdorferi*, распространяющееся через укусы иксодовых клещей.

Название заболевания связано с поселком Лайм на северо-востоке США, где в 1975 г. была описана болезнь, проявившаяся у детей прежде всего артритом. Возбудитель содержится в слюнных железах и кишечнике иксодового клеща, который паразитирует на собаках, кошках, лошадях. Заражение человека происходит чаще всего весной или летом при посещении леса, на пригородных садово-огородных участках или при контакте с домашними и дикими животными, которые служат резервуаром *Borrelia burgdorferi*.

Боррелии проникают в организм человека через кожу в месте укуса клеща. Инкубационный период заболевания колеблется от нескольких дней до 1,5 месяцев (чаще всего 7–10 дней). В течение этого периода в месте укуса происходит размножение боррелий и формируется I стадия (стадия локальной инфекции, или стадия мигрирующей эритемы). Далее при отсутствии терапии болезнь переходит во II стадию (стадия ранних проявлений диссеминации) с полиорганными поражениями (артрит, поражение сердца, неврологические нарушения, вторичные кожные изменения). В последующем развивается III стадия (поздняя персистирующая стадия).

Клинические проявления

I стадия

I стадия (**ранняя стадия локальных проявлений инфекции**) продолжается от 1 до 4 недель.

В месте укуса клеща появляется *эритема* в виде красного или красно-синюшного отечного пятна или папулы. Эритема быстро увеличивается в диаметре (в среднем 15–20 см). В центре эритемы образуется просветление, и она может напоминать кольцевидную эритему. В ряде случаев в центре эритемы (на месте укуса клеща) сохраняется участок гиперпигментации кожи.

В связи с ростом эритемы она получила название мигрирующей, ее появление и рост сопровождаются жжением и зудом кожи. Часто мигрирующей эритеме сопутствует региональное увеличение лимфатических узлов, у 50 % больных — гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, потливость, выраженная слабость, миалгии, артралгии).

Примерно через 4 недели у большинства больных мигрирующая эритема исчезает, но иногда, особенно если не проводилось лечение, может сохраняться в течение нескольких месяцев и даже рецидивировать.

II стадия

II стадия лаймской болезни (**ранняя диссеминированная стадия**) длится 1–4 недели и характеризуется полиорганными поражениями. Наиболее часто наблюдается артрит, поражение сердца, неврологические расстройства и вторичные кожные изменения. Симптомы возникают в различные сроки после начала инфекции — через 1–8-9 месяцев. Суставной синдром в этой стадии является важным клиническим проявлением заболевания и выражается полиартралгией и артритом.

Полиартралгия, как правило, наблюдается в начале II стадии и как бы предваряет развивающийся позже артрит. Полиартралгия характеризуется сильными мигрирующими болями преимущественно в крупных суставах и часто сочетается с болями в прилегающих мышцах и сухожилиях. Мигрирующие полиартралгии, миалгии через несколько дней проходят самостоятельно, однако могут быть рецидивы полиартралгий. Наряду с полиартралгиями в этом периоде больных беспокоит общая слабость, головная боль.

Лаймский артрит сменяет полиартралгию и имеет ряд клинических особенностей:

- начинается остро или подостро;
- у 70 % больных развивается моноартрит, у 25 % асимметричный олигоартрит, у 5% — мигрирующий и иногда симметричный полиартрит;
- поражаются преимущественно крупные суставы верхних и нижних конечностей — плечевые, локтевые, тазобедренные, особенно коленные;
- артрит часто сочетается с миалгиями, оссалгиями, болями в сухожилиях, периартикулярных тканях;

https://t.me/medknigi

- воспаленные суставы увеличены в объеме, горячие на ощупь, нередко наблюдается негнойный выпот (иногда значительно выраженный);
- поражение суставов сопровождается лихорадкой, потливостью, общей слабостью, головными болями и другими признаками интоксикации;
- артриту могут сопутствовать увеличение лимфоузлов, печени и селезенки;
- артриты склонны к рецидивирующему течению (первая атака длится 1–2 недели, даже возможны 5–6 рецидивов), периоды между атаками составляют 4–6 недель.

Во II стадии приблизительно у 10–15 % больных наблюдаются воспалительные поражения сердца, нервной системы и кожи.

Особенности *поражения сердца* (воспалительные изменения по типу миокардита):

- боли в области сердца, сердцебиения, одышка, особенно при ходьбе и физической нагрузке, головокружения, синкопальные состояния (обусловлены обычно атриовентрикулярной блокадой);
- умеренное расширение левой границы сердца;
- глухость сердечных тонов, негромкий систолический шум, преимущественно в области верхушки сердца;
- в редких случаях присоединяется нерезко выраженный перикардит, проявляющийся характерным шумом трения перикарда в зоне абсолютной тупости сердца;
- как правило, отсутствие застойной сердечной недостаточности;
- на ЭКГ: диффузные изменения миокарда левого желудочка в виде снижения амплитуды зубца T или полной его сглаженности, атриовентрикулярная блокада различной степени.

В целом течение миокардита благоприятное, в период от нескольких дней до 1–1,5 месяцев его проявления исчезают, однако возможно сохранение полной атриовентрикулярной блокады.

Поражение нервной системы характеризуется развитием лимфоцитарного менингита, радикулоневритов, парезов черепно-мозговых нервов, в первую очередь лицевого, реже наблюдаются миелит, энцефалит, хорея (ее появление, особенно в сочетании с суставным синдромом, требует дифференциальной диагностики с острой ревматической лихорадкой).

Неврологические расстройства могут существовать длительно и даже приобретать хроническое течение.

Поражения кожи во II стадии проявляются анулярной эритемой на различных участках кожи без участка гиперпигментации в центре эритемы, в некоторых случаях элементами васкулита кожи с телеангиэктатическими, везикулонекротическими элементами. Изменения кожи не являются моносимптомными, на разных участках кожи наблюдаются различные элементы.

Во II стадии у некоторых больных отмечаются поражение глаз (конъюнктивит, ирит, хориоретинит), яичек (орхит), почек (гломерулонефрит), печени (гепатит).

III стадия

В III стадии лаймская болезнь приобретает **хроническое течение**. Характерным проявлением этой стадии является хронический полиартрит, в происхождении которого ведущую роль играет иммунопатологический механизм. Наиболее характерно развитие хронического полиартрита для носителей антигена HLA-DR4. Обычно в сыворотке крови этих больных имеются высокие титры специфических IgG-антител к наружному белку A боррелий.

Клинические особенности хронического полиартрита в III стадии лаймской болезни:

- моно- и олигоартикулярный характер (преимущественно), однако (изредка) возможно развитие множественного симметричного полиартрита, сходного с ревматоидным артритом (у таких больных в последующем возможно появление на рентгенограммах суставов краевых эрозий суставных поверхностей, околосуставного остеопороза, сужения суставных щелей), однако ревматоидный фактор в сыворотке крови по-прежнему не определяется;
- поражение периартикулярных тканей, энтезопатии, бурситы, часто в сочетании с лигаментитами.

В III стадии лаймской болезни возможно тяжелое поражение нервной системы в виде рассеянного энцефаломиелита, полирадикулоневрита; возможно появление спастических параличей, снижение памяти, развитие деменции.

Поражение кожи проявляется в виде атрофического акродерматита: на разгибательной поверхности суставов возникают плотные узелки или очаги уплотнения кожи синевато-красного оттенка, сохраняющиеся длительно (иногда в течение 5–6 лет и дольше), однако в последующем кожа в этих местах атрофируется и сморщивается, напоминая смятую папиросную бумагу.

Лабораторные данные

Для лаймского артрита характерны следующие лабораторные данные:

https://t.me/medknigi

- в общем анализе крови — лейкоцитоз, увеличение СОЭ;
- отсутствие в крови ревматоидного фактора или транзиторное его появление;
- отсутствие диагностически значимого повышения титра антител к циклическому цитруллинированному полипептиду (высокие титры характерны для ревматоидного артрита);
- у 1/3 больных повышение в крови титров антиядерных антител;
- HLA-фенотипирование выявляет повышенную частоту HLA A2-B15 DRB*04.

Диагноз

Диагностика лаймской болезни и в том числе лаймского артрита осуществляется с учетом следующих положений:

- пребывание в лесу, пригородной лесопарковой зоне;
- указания на укус клеща и присасывание его к коже;
- развитие мигрирующей эритемы, начинающейся с места укуса клеща;
- вовлечение периартикулярных тканей;
- преимущественно моноартикулярный характер поражений суставов;
- сочетание поражений суставов с внесуставными проявлениями (поражение сердца, нервной системы, кожи);
- выявление в крови антител к боррелиям, но обычные серологические исследования не строго специфичны, возможны ложноположительные результаты (в частности, при сифилисе, инфекционном мононуклеозе, инфекционном эндокардите, иногда при ревматоидном артрите и даже у 10 % здоровых людей).

Гораздо большее диагностическое значение имеет определение специфических антител классов IgG и IgM методом иммуноферментного анализа (ELISA) одновременно в сыворотке крови и синовиальной жидкости больного, при этом положительный результат необходимо подтвердить методом иммуноблоттинга.

Доказано, что специфические IgM-антитела появляются в сыворотке крови больного не ранее 4 недели заболевания, а специфические IgG-антитела — к 6–8 неделе. Целесообразно проводить повторное исследование с интервалом 3–4 нед. для большей достоверности результатов. В сыворотке крови высок уровень в основном IgM-антител, а в синовиальном выпоте — IgG-антител, причем в синовиальной жидкости специфические IgG-антитела выявляются даже при необнаружении специфических антител к боррелиям в сыворотке крови.

Возбудитель лаймской болезни может быть выделен путем посева биоптатов синовиальной оболочки на селективные среды.

Лечение лаймского артрита

Основная цель лечения лаймской болезни — полная эрадикация возбудителя заболевания *Borrelia burgdorferi* с помощью антибактериальной терапии. Лечение лаймского артрита как проявления лаймской болезни также проводится антибиотиками и, кроме того, могут быть применены противовоспалительные нестероидные средства.

Лечение **I стадии** (стадии локальной инфекции) и мигрирующей эритемы продолжается в течение 2–3 недель. Рекомендуемый антибиотик — доксициклин в таблетках по 100 мг 2 раза в день.

Альтернативные антибиотики:

- амоксициллин в таблетках по 500–750 мг 3 раза в день;
- цефуроксим в таблетках по 500 мг 2 раза в день;
- азитромицин в таблетках 1,0 г в первый день, в остальные дни по 500 мг (рекомендуемый курс лечения азитромицином 5 дней, но допустимо продление приема до 10 дней);

Во **II стадии** (стадии ранних проявлений диссеминации) для *лечения лаймского артрита*:

- доксициклин 0,2 г в сутки или
- амоксициллин 2 г в сутки в течение 20–30 дней;
- при отсутствии эффекта от лечения доксициклином, амоксициллином и сохранении воспалительных изменений в суставах — внутривенное введение бензилпенициллина 5 млн. ед. 4 раза в день в течение 2–3 недель. В. Т. Ивашкин и В. Т. Султанов (2005) рекомендуют внутривенное введение пенициллина по 2 млн. ед. и более каждые 2 часа;
- эффективно также введение цефалоспорина III поколения цефтриаксона по 2,0 г внутривенно 1 раз в день или цефотаксима 2,0 г внутривенно 3 раза в день в течение 2–3 недель.

В. И. Мазуров, Е. Г. Зоткин (2008) рекомендуют проводить лечение артрита при лаймской болезни амоксициллином или доксициклином на протяжении 8 недель.

При развитии *паралича лицевого нерва* рекомендуется:

- доксициклин по 100 мг 2 раза в день, или
- цефотаксим внутривенно 2,0 г 3 раза в день, или
- цефтриаксон 2,0 г в сутки, или
- бензилпенициллин внутривенно по 5 млн. ед. 4 раза в день.

Лечение продолжается 2–3 недели.

Все остальные проявления лаймской болезни лечатся цефотаксимом — 2,0 г 3 раза в день внутривенно или бензилпенициллином — 5 млн. ед. 4 раза в день внутривенно.

Лечение лаймской болезни в **III стадии** проводится практически так же, как во II стадии, не менее 30 дней.

В. Т. Ивашкин и В. К. Султанов (2005) считают, что при хроническом течении лаймского артрита длительное лечение антибиотиками не показано и рекомендуют назначение сульфасалазина в течение нескольких месяцев. Единого мнения по этому поводу нет.

https://t.me/medknigi

71 Лечение остеоартрита (остеоартроза)

Остеоартрит (остеоартроз) – прогрессирующее дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся дегенерацией суставного хряща с последующими изменениями субхондральных отделов кости, развитием краевых остеофитов, а также явно или скрыто протекающим умеренно выраженным синовиитом.

«Остеоартроз – гетерогенная группа заболеваний суставов различной этиологии, но с однотипными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и исходом, приводящим к потере хряща и сопутствующему поражению других компонентов сустава – субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц» (Определение Американской Коллегии Ревматологов). **Код по МКБ-10:** M15-M19 Артрозы.

Ранее считалось, что остеоартроз – это классическое дегенеративное (невоспалительное) заболевание суставов, при котором травмирование суставного хряща при нагрузке и его дегенерация значительно превышают скорость его репарации (восстановления). Однако в настоящее время установлена и четко аргументирована значительная роль воспаления в патогенезе этого заболевания. Исходя из этого, в настоящее время принято именовать остеоартроз остеоартритом.

В связи с появлением деформации суставов остеоартроз (остеоартрит) называют также деформирующим остеоартрозом (остеоартритом). В последующем изложении мы будем пользоваться термином остеоартрит, подразумевая при этом деформирующий остеоартроз (остеоартрит).

Остеоартрит имеет очень большое практическое значение в силу значительной распространенности, нарушения трудоспособности и даже инвалидизации больных (при выраженных формах заболевания, особенно при поражении коленных и тазобедренных суставов), ухудшения качества жизни.

Литературные данные о заболеваемости остеоартритом весьма противоречивы, хотя все авторы, несомненно, говорят о его высокой распространенности.

Л.И.Алексеева (2005) считает, что остеоартритом болеют около 20% населения земного шара. О.М.Лесняк (2004) приводит следующие данные: распространенность остеоартроза в популяции – 6%, в возрастной группе старше 45 лет – 14%.

В.И.Мазуров, И.А.Онищенко (2005) указывают, что остеоартритом поражены 10-12% обследованного населения США и Европы всех возрастных групп. Большой интерес представляют результаты обширного эпидемиологического исследования в США, согласно которому рентгенологические признаки остеоартрита (по крайней мере, одной группы суставов) выявлены у 1/3 взрослых в возрасте 25-74 лет, а клинический остеоартрит (т.е. присутствие главного клинического признака – боли в суставах в течение большинства дней предыдущего месяца) диагностирован у 12% обследованных (цит.: Л.И.Алексеева, 2009).

Существует совершенно четкая зависимость частоты остеоартрита от возраста и пола. Так, В.И.Мазуров, И.А.Онищенко, А.М.Лила (2008) отмечают, что отдельные случаи остеоартрита встречаются даже в 16-25 лет, а с возрастом частота заболевания отчетливо нарастает: у лиц старше 50 лет остеоартрит встречается в 50% случаев, а в 70 лет и старше – у 80-90% обследуемых (по некоторым данным – у 97-100%).

Женщины страдают остеоартритом в 2 раза чаще, чем мужчины, особенно характерно для женщин поражение коленных суставов (мужской пол доминирует при поражении тазобедренных суставов). После 70 лет половые различия значительно сглаживаются.

Различают первичный и вторичный остеоартрит.

Первичный остеоартрит – развивается в ранее здоровых суставах вследствие первичного нарушения метаболизма хряща с расстройством функции хондроцитов.

Вторичный остеоартрит – форма заболевания, характеризующаяся деструкцией предварительно измененного хряща, развивается в предварительно измененном суставе.

В данной главе обсуждается лечение первичного остеоартрита.

Существуют определенные *факторы риска остеоартрита* (некоторые из них могут одновременно быть и причиной развития болезни). Эти факторы необходимо выяснять у каждого больного индивидуально, стараться уменьшить воздействие этих факторов (если возможно, то устранить), так как продолжающееся их влияние способствует прогрессированию остеоартрита и снижает эффективность лечебных мероприятий.

https://t.me/medknigi

Наиболее широко обсуждаемыми факторами риска развития остеоартрита являются:

- генетические – женский пол, дефекты гена коллагена II, гена проколлагена II (COL2A1) на 12 хромосоме, гена кластера ИЛ-1 на хромосоме 2q12, врожденные заболевания костей и суставов, врожденные болезни обмена;
- приобретенные – пожилой возраст, ожирение, эндокринные болезни, дефицит эстрогенов в постменопаузе, дефицит витамина D, приобретенные заболевания костей и суставов, операции на суставах:
- факторы внешней среды – избыточная нагрузка на суставы, хроническая микротравматизация суставного хряща, травмы сустава, спортивная активность.

Наиболее важными и частыми факторами риска развития остеоартрита являются: генетический фактор, пожилой возраст, избыточная масса тела, хроническая перегрузка и микротравматизация суставного хряща. Наследственная предрасположенность к остеоартриту особенно ярко проявляется при генерализованной форме заболевания, особенно при остеоартрите дистальных межфаланговых суставов кистей. Не исключено, что генетический фактор может реализовываться в дефектах на уровне генов, контролирующих синтез коллагена, гликозаминогликанов, прочность и устойчивость внутрисуставного хряща к повреждающим факторам, в частности, избыточным нагрузкам на сустав.

Определенные профессиональные и спортивные факторы при чрезмерном и длительно повторяющемся воздействии создают повышенный риск развития остеоартрита, что целесообразно учитывать при лечении больных (могут быть полезны рекомендации по ограничению определенных профессиональных и спортивных нагрузок). **В табл. 71.1** представлены некоторые профессиональные и спортивные факторы, которые могут быть факторами риска развития остеоартрита.

Этиология первичного остеоартрита окончательно неизвестна и, вероятно, не может сводиться к воздействию какого-либо одного фактора. Первичный остеоартрит рассматривается как мультифакторное заболевание, возникающее под влиянием нескольких этиологических факторов, среди которых, как указывалось выше, наибольшее значение имеют генетическая предрасположенность, избыточная масса тела, возраст, избыточная нагрузка на сустав (спортивная, профессиональная).

Патогенез остеоартрита многообразен, основными патогенетическими факторами являются следующие (должны учитываться в лечении больных):

- нарушение нормальных (сбалансированных) взаимоотношений между анаболическими и катаболическими процессами в суставном хряще, что проявляется нарушением синтеза и потерей гликозаминогликанов – главного компонента матрикса (межклеточного вещества хряща); ранее считали, что продукция межклеточного вещества, в первую очередь гликозаминогликанов, хондробластами и молодыми хондроцитами нарушается в связи с недостаточной выработкой этими же клетками факторов роста (инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирующий фактор роста-β и др. В последние годы сформировалась точка зрения, согласно которой синтез факторов роста даже усиливается, но этого все равно недостаточно, чтобы преодолеть катаболические процессы в хряще, т.е. формируется своего рода относительная не-

Таблица 71.1. Профессиональные и спортивные факторы и риск развития ОА

Профессия, вид спорта	Поражаемые суставы
Сборщики хлопка	Суставы кистей
Строители, пожарные, работники пищевой и перерабатывающей промышленности, фермеры	Тазобедренные суставы
Работы с длительным нахождением коленных суставов в согнутом положении	Коленные суставы
Дорожные рабочие	Коленные суставы
Футбол	Коленные и тазобедренные
Штанга	Коленные суставы
Бег на длинные дистанции	Коленные и тазобедренные
Теннис	Локтевые, коленные, тазобедренные суставы

достаточность факторов роста, что, разумеется, способствует преобладанию катаболических процессов, а синтез гликозаминогликанов остается недостаточным;

- качественные изменения гликозаминогликанов и коллагеновой сети хряща; в частности, уменьшается величина молекул гликозаминогликанов, что приводит к увеличению их способности выходить из матрикса хряща; кроме того, такие измененные гликозаминогликаны не способны прочно удерживать воду; избыточная вода в этих условиях начинает поглощаться коллагеном, он разбухает и разволокняется. Изменяются также свойства коллагена, он плохо образует фибриллы. Синтез неполноценных гликозаминогликанов и неполноценного коллагена снижает устойчивость внутрисуставного хряща и способствует его разрушению под влиянием этиологических факторов;
- образование антител к частицам коллагена, измененным гликозаминогликанам, формирование иммунных комплексов и иммуновоспалительных реакций, усугубляющих повреждение хряща;
- продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и др.), простагландинов

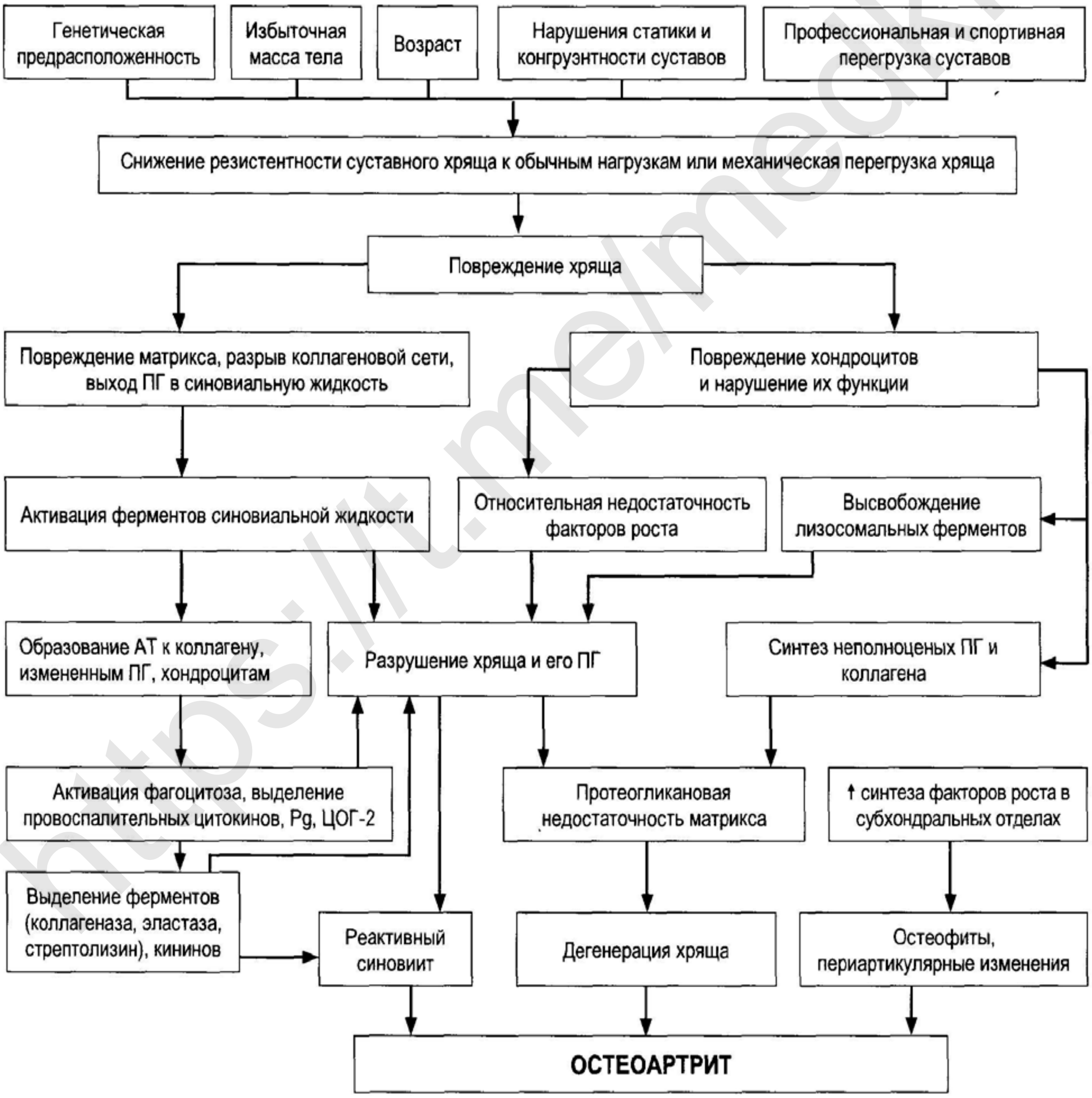


Рис. 71.1. Патогенез остеоартрита. Pg - простагландины, ПГ - протеогликаны.

Таблица 71.2. Классификация остеоартроза по МКБ-10

Класс XIII – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани

M15 Полиостеоартроз
Включено: артроз более 1 сустава
M16 Коксартроз
M17 Гонартроз
M18 Артроз I запястно-пястного сустава
M19 Другие артрозы
M19.0 Первичный артроз других суставов
M19.1 Посттравматический артроз других суставов
M19.2 Другой вторичный артроз
M19.8 Другой уточненный артроз
M19.9 Артроз неуточненный

и высвобождение в синовиальную жидкость ферментов, повреждающих коллаген (коллагеназа, эластаза, пептидаза) и протеогликаны (металлопротеиназа, стромелизин, катепсин), активаторов плазминогена, в конечном итоге развивается реактивный синовиит; точный механизм развития воспалительного процесса при остеоартрите не совсем ясен. Не исключено, что под влиянием этиологических факторов сами хондроциты начинают продуцировать провоспалительные цитокины;

- дальнейшее усугубление повреждения суставного хряща и усугубление местного аутоиммунного процесса под влиянием воспалительных реакций (развитие своеобразного порочного круга);
- активация синтеза факторов роста в субхондральных отделах суставных костей, повышение активности металлопротеиназ способствуют развитию остеофитов и субхондрального остеосклероза;
- прогрессирующие изменения хряща и реактивные костные изменения приводят к нарушениям биомеханики суставов с соответствующей патологией связок, сухожилий и мышц. Это обусловливает значительные нарушения функции суставов.

Таблица 71.3. Классификация остеоартроза Института ревматологии РАМН

I. Патогенетические варианты:
первичный, вторичный

II. Клинические формы
1. Полиостеоартроз: узелковый, безузелковый
2. Олигоостеоартроз
3. Моноартроз
4. В сочетании с остеохондрозом позвоночника, спондилоартрозом

III. Преимущественная локализация
1. Межфаланговые суставы (узелки Гебердена, Бушара)
2. Тазобедренные суставы (коксартроз)
3. Коленные суставы (гонартроз)
4. Другие суставы

IV. Рентгенологическая стадия (по Келлгрену):
I, II, III, IV

V. Синовиит:
1. Имеется
2. Отсутствует

VI. Функциональная способность больного
1. Трудоспособность ограничена временно (ФН1)
2. Трудоспособность утрачена (ФН2)
3. Нуждается в постороннем уходе (ФН3)

Таблица 71.4. Классификация остеоартроза (Brandt и соавт., 1998, с изменениями)

I. Первичный (идиопатический)
А. Локализованный (< 3 суставов)
Суставы кистей
Суставы стоп
Коленные суставы
Тазобедренные суставы
Позвоночник
Другие суставы
Б. Генерализованный (3 сустава и более)
1. С поражением дистальных и проксимальных межфаланговых суставов
2. С поражением крупных суставов
3. Эрозивный

II. Вторичный
А. Посттравматический
Б. Врожденные, приобретенные или эндемические заболевания (болезнь Пертеса, синдром гипермобильности и др.)
В. Метаболические болезни
1. Охроноз
2. Гемохроматоз
3. Болезнь Вильсона-Коновалова
4. Болезнь Гоше
Г. Эндокринопатии
1. Акромегалия
2. Гиперпаратиреоз
3. Сахарный диабет
4. Гипотиреоз
Д. Болезнь отложения кальция (фосфат кальция, гидроксиапатит кальция)
Е. Нейропатии (болезнь Шарко)
Ж. Другие заболевания (аваскулярный некроз, РА, болезнь Педжета и др.)

https://t.me/medknigi

Схематично основные положения патогенеза остеоартрита представлены на **рис. 71.1**.

Классификации остеоартроза (остеоартрита) МКБ-10 и Института ревматологии РАМН приведены в **табл. 71.2** и **71.3**. Актуальна также классификация Brandt и соавт. (**табл. 71.4**), в которой детализируются формы вторичного остеоартроза.

Основные *клинические проявления ОА* представлены в **табл. 71.5**.

Следует обратить особое внимание на следующие особенности поражения суставов при ОА:

- постепенное начало боли;
- усиление боли в положении стоя или при нагрузке;
- возникновение боли в покое свидетельствует о присоединении воспалительного компонента;
- припухлость сустава за счет небольшого выпота или утолщения синовиальной оболочки;
- утренняя скованность длится менее 30 мин., присоединение воспалительного компонента приводит к удлинению утренней скованности;
- крепитация при активном движении в суставе;
- атрофия окружающих мышц.

Постепенно развиваются деформации конечностей (варусная деформация коленных суставов, «квадратная» кисть, узелки Гебердена и Бушара соответственно в дистальных и проксимальных межфаланговых суставах кистей).

Лабораторные данные в диагностике остеоартрита. Как правило, общий анализ крови и мочи без отклонений от нормы. Однако при развитии синовиита отмечается увеличение СОЭ, обычно до 20-25 мм/ч, возможно при этом увеличение уровня СРП, уровня фибрина, α-глобулина. Данные иммунологического исследования крови без изменений. В отличие от ревматоидного артрита, в крови не определяются ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинсодержащему полипептиду.

Большую роль в диагностике остеоартрита играет **рентгенография суставов**. Выделяют 2 группы рентгенологических признаков остеоартрита:

- обязательные для постановки диагноза остеоартрита – сужение суставной щели; субхондральный остеосклероз (уплотнение костной ткани, расположенной под суставным хрящом); остеофиты;
- необязательные для постановки диагноза остеоартрита – околосуставной краевой дефект костной ткани; субхондральные кисты (кольцевидные дефекты костной ткани в субхондральном отделе с четким склеротическим ободком); внутрисуставные обызвествленные хондромы.

Таблица 71.5. Клинические проявления ОА

Признаки	Характеристика
Возраст	Обычно старше 40 лет
Часто поражаемые суставы	Позвоночник (шейный и поясничный отделы), первый плюснефаланговый, проксимальные, дистальные межфаланговые, коленные, тазобедренные, первый запястно-пястный
Редко поражаемые суставы	Плечевой, лучезапястный, локтевой, пястно-фаланговые
Начало заболевания	Постепенное
Варианты дебюта	Молодой возраст: моноартрит Средний возраст: пауциартикулярный с поражением крупных суставов Полиартикулярный генерализованный, быстро прогрессирующий
Симптомы	Боль в суставе продолжительная (несколько недель и более), усиливается при физической нагрузке и к концу дня, уменьшается в покое; скованность (<20 мин.); уменьшение объема движений
Клинические признаки	Крепитация, отек сустава, костные разрастания, ограничение подвижности, боли при пальпации, нестабильность сустава
Синовиальная жидкость	Прозрачная, лейкоциты < 2000/мм^3, нормальная вязкость
Рентгенография	Сужение суставных щелей, субхондральный склероз, краевые остеофиты, субхондральные кисты
Прогноз	Вариабельный, обычно медленное прогрессирование

https://t.me/medknigi

Таблица 71.6. Рентгенографические стадии остеоартроза по Kellgren, Lawrence (1957)

I ст. Сомнительные изменения
- сужения суставной щели нет или подозрение на небольшое ее сужение
- заострения или небольшие остеофиты на краях суставных поверхностей костей

II ст. Минимальные изменения
- небольшое сужение суставной щели
- маленькие единичные остеофиты на краях суставных поверхностей костей

III ст. Умеренные изменения
- умеренно выраженное сужение суставной щели
- множественные остеофиты (небольшие или умеренно выраженные) на краях суставных поверхностей
- слабо выраженный субхондральный остеосклероз
- небольшие деформации краев сустава

IV ст. Выраженные изменения
- резкое сужение суставной щели; она почти не видна
- множественные крупные остеофиты на краях суставных поверхностей
- выраженный субхондральный остеосклероз
- деформации эпифизов суставных костей разной выраженности

Рентгенологические стадии остеоартрита по Kellgren и Lawrence (1957) приведены в **табл. 71.6**.

В последние годы большое значение в диагностике остеоартрита придается **ультразвуковому исследованию суставов**, при этом оцениваются толщина внутрисуставного хряща, его равномерность, эхогенность субхондральных отделов костей, краевые костные разрастания и их величина, состояние суставных поверхностей костей, синовиальной оболочки, выявляются хондромы. Характерными признаками остеоартроза (остеоартрита) при ультразвуковом исследовании являются: сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз, появление краевых костных разрастаний (остеофитов). Синовиит сопровождается повышенной васкуляризацией синовии, наличием в синовиальной жидкости фибрина, кальцификатов.

В ряде случаев могут быть использованы *компьютерная томография* и *магнитно-резонансная томография.* С помощью этих методов выявляются субхондральный остеосклероз, субхондральные кисты, остеофиты, реактивный синовиит, оценивается состояние суставных поверхностей.

Артроскопия и исследование биоптатов синовиальной оболочки для постановки диагноза остеоартрита практически не применяются. Эти методы используются обычно лишь в затруднительных диагностических ситуациях, чаще при моноартикулярных поражениях (например, трудные случаи диагностирования туберкулезного процесса, синовиальный хондроматоз, опухолевое поражение суставных тканей, пигментный виллонодулярный синовиит и др.), а также для выявления внутрисуставных травматических поражений. Наиболее доступен для артроскопии коленный сустав.

В **табл. 71.7** представлены *диагностические критерии остеоартрита* (ОА).

Основными симптомами коксартроза являются:

1. Боль при ходьбе с локализацией в ягодице, паховой области, по передней поверхности бедра с иррадиацией в коленный сустав или поясницу. Локализация боли может быть строго ограничена областью сустава.
2. Скованность в области тазобедренного сустава, появляющаяся после любого неактивного состояния, приводящего к затруднению при сгибании.
3. Уменьшение объема внутренней ротации в тазобедренном суставе <15°.
4. Болезненность при пальпации вокруг сустава, в области большого вертела (при бурсите) и в паховой области.
5. Нарастающее укорочение пораженной конечности.
6. Хромота.
7. Коксалгическая походка.
8. Нарушение сгибания и разгибания в тазобедренном суставе.
9. На рентгенограмме тазобедренного сустава сужение суставной щели, формирование остеофитов, которые появляются вначале по наружному, затем по внутреннему краю вертлужной впадины, позже — по периферии головки бедра. По мере развития остеофитов углубляется вертлужная впадина, истончается тазовая кость, уплощается головка бедренной кости, в тяжелых случаях может произойти протрузия головки бедренной кости в полость таза.

Для постановки диагноза коксартроза можно воспользоваться *критериями Althman* (1995).

Вариант 1.

Боль в тазобедренном суставе в течение более 2 недель прошедшего месяца и как минимум 2 из 3 критериев:

1. СОЭ ≤ 20 мм/ч.
2. Остеофиты головки бедренной кости и/или вертлужной впадины.
3. Сужение суставной щели.

Вариант 2.

Боль в области тазобедренного сустава в течение 2 недель и более и как минимум 3 из 4 признаков:

1. Уменьшение наружной ротации.
2. Боль при внутренней ротации бедра.
3. Утренняя скованность < 60 мин.
4. Возраст > 50 лет.

Остеоартрит коленных суставов (гонартроз) – наиболее частая локализация остеоартрита, обычно хорошо диагностируется. При постановке диагноза остеоартрита учитываются следующие признаки:

- боль обычно ограничивается передней и медиальной областью коленного сустава и верхней частью голени;
- боль усиливается при ходьбе по лестнице (особенно при спуске с лестницы) или по пересеченной местности;
- боль по задней поверхности коленного сустава может быть проявлением осложнения остеоартрита – подколенной кисты (кисты Бейкера);
- отраженная от тазобедренного сустава боль может локализоваться только в области колена, но, в отличие от боли при остеоартрите коленного сустава, она носит диффузный характер, уменьшается после растирания, провоцируется движениями не в коленном, а в тазобедренном суставе;
- боль по латеральной поверхности тазобедренного сустава, усиливающаяся в положении лежа на этом боку, сопровождающаяся болезненностью при пальпации большого вертела, свидетельствует о вторичном бурсите трохантера;
- и боль, и ограничение подвижности коленных и тазобедренных суставов способствуют развитию функциональных ограничений в ежедневной активности (например, сгибание для надевания носков или туфель; подъем со стула; длительная ходьба; подъем и спуск по лестнице, в том числе в транспорте);
- у больных с постоянной болью в суставах могут развиться головная боль, слабость, плохое настроение, а также нарушается сон, что усиливает боль и функциональные нарушения;
- слабость и атрофия четырехглавой мышцы;
- ограничение сгибания и разгибания;
- крепитация при движении;
- умеренный или небольшой выпот, не сопровождающийся повышением местной температуры;
- болезненность при пальпации проекции суставной щели и/или периартикулярных областей;
- деформация сустава: варусная (реже – вальгусная) и/или фиксированное сгибание в суставе;
- разрастание костной ткани по краям суставных поверхностей, сужение суставной щели (по данным рентгенографии).

Можно воспользоваться простыми *критериями диагностики гонартроза Althman* (1995):

Боль в коленном суставе + наличие остеофитов
или
Боль в коленном суставе
+ возраст более 40 лет
+ утренняя скованность менее 30 минут
+ крепитация.

В 2007 г. Европейская антиревматическая лига (EULAR) опубликовала *рекомендации по диагностике остеоартрита суставов кисти*:

- Факторами риска ОА суставов кистей являются женский пол, возраст старше 40 лет, менопауза, семейный анамнез по ОА, ожирение, высокая плотность костной ткани, увеличение нагрузки на мышцы предплечья, разболтанность сустава, предшествовавшая травма руки, профессиональная или спортивная нагрузка на кисть (SOR, 69).
- Типичными симптомами ОА суставов кистей являются боли в 1 или нескольких суставах, более выраженные при нагрузке и умеренные в покое и утром. Симптомы ОА суставов ки-

Таблица 71.7. Диагностические критерии остеоартрита (Л. И. Беневоленская, 1993)

Клинические критерии	**Рентгенологические критерии**
1. Боли в суставах, возникающие к концу дня и/или в первую половину ночи	1. Сужение суставной щели
2. Боли в суставах, возникающие после механической нагрузки и уменьшающиеся в покое	2. Остеосклероз субхондральный
3 Деформация суставов за счет костных разрастаний (включая узлы Гебердена и Бушара)	3. Остеофиты

Критерии 1,2 – *основные*, 3 – *дополнительные*

Диагноз ОА = первые два критерия клинические + первые два критерия рентгенологические

сти обычно являются интермиттирующими и имеют характерную локализацию (дистальные, проксимальные межфаланговые сочленения, базальный сустав большого пальца, метакарпальнофаланговые суставы указательного и среднего пальцев). Если эти классические симптомы присутствуют у взрослых лиц в возрасте старше 40 лет, клинический диагноз ОА суставов кистей может быть выставлен уверенно (SOR, 85).

- Типичными симптомами ОА суставов кистей являются узелки Гебердена и Бушара или костные разрастания с деформацией или без нее, расположенные в области характерных поражаемых суставов. Наблюдаются латеральная девиация межфаланговых сочленений и подвывих и отведение большого пальца (SOR, 80).
- Так как нарушения функции суставов при ОА могут быть такими же тяжелыми, как при ревматоидном артрите, необходимо оценивать функцию суставов и исход заболевания осторожно и тщательно с использованием валидных методов (SOR, 57).
- Пациенты с множественным поражением суставов кисти имеют повышенный риск развития генерализованного ОА с вовлечением коленных, тазобедренных и других суставов, и такие пациенты должны быть обследованы соответствующим образом (SOR, 77).
- Подгруппы больных ОА кистей, различающиеся по факторам риска, сочетаниям с другими болезнями, исходам, должны обследоваться и лечиться дифференцированно. Эти подгруппы, которые могут иметь или не иметь симптоматику, включают ОА межфаланговых сочленений (с узелками или без узелков), базальный ОА большого пальца, эрозивный ОА (SOR, 68).
- Эрозивный ОА суставов кисти поражает межфаланговые сочленения и характеризуется рентгеновскими признаками субхондральных эрозий, внезапными обострениями, выраженными болями, нарушением функции, признаками воспаления (ограничением подвижности сустава, отеком околосуставных тканей, гиперемией кожи, парестезиями), умеренным увеличением СОЭ и более плохим прогнозом по сравнению с неэрозивным ОА. Рентгенологические проявления ОА могут прогрессировать до выраженных изменений костей и хряща, нестабильности сустава и развития анкилоза (SOR, 87).
- Дифференциальный диагноз ОА кистей должен проводиться с псориатическим артритом, ревматоидным артритом (особенно при вовлечении пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых сочленений, запястья), подагрой (она может развиваться на фоне предшествующего ОА), гемохроматозом.

Примечание: SOR — Strength of recommendation — сила рекомендаций (95% доверительного интервала).

Лечебная программа и цели лечения

Основные цели лечения больных ОА:

- Обеспечить понимание больным своего заболевания и умение управлять им, научить использованию защиты суставов (избегать длительного стояния, приседаний и т.д.).
- Уменьшить боль в суставах.
- Научить физическим упражнениям, поддерживающим функцию суставов.
- Улучшить функциональное состояние суставов.
- Предотвратить дальнейшее разрушение суставного хряща.

Лечебная программа при остеоартрите, позволяющая добиться поставленных целей, многогранна и включает следующие основные направления.

I. Немедикаментозные методы лечения.
1. Образовательные программы.
2. Нормализация массы тела.
3. Разгрузка суставов, использование тростей при ходьбе, ношение наколенников, использование ортезов, супинаторов, подпяточных клиньев, стелек.
4. Режим, физическая активность, физические упражнения.
5. Массаж.
6. Физиотерапия.
7. Санаторно-курортное лечение.
8. Применение лекарственных растений.

II. Медикаментозная терапия.
1. Лечение препаратами, оказывающими симптомомодифицирующее действие (аналгетики, нестероидные противовоспалительные средства, локально применяемые средства на основе НПВП).
2. Внутрисуставное введение лекарственных средств.
3. Лечение препаратами, оказывающими структурно-модифицирующее действие (препараты глюкозамина сульфата, хондроитина сульфата, комбинированные препараты, пиаскледин, диацереин, афлутоп и др.).
4. Системная энзимотерапия.

III. Ортокин-терапия

IV. Хирургическое лечение.

Алгоритм лечения ОА (Л.И.Алексеева) представлен на **рис. 71.2**.

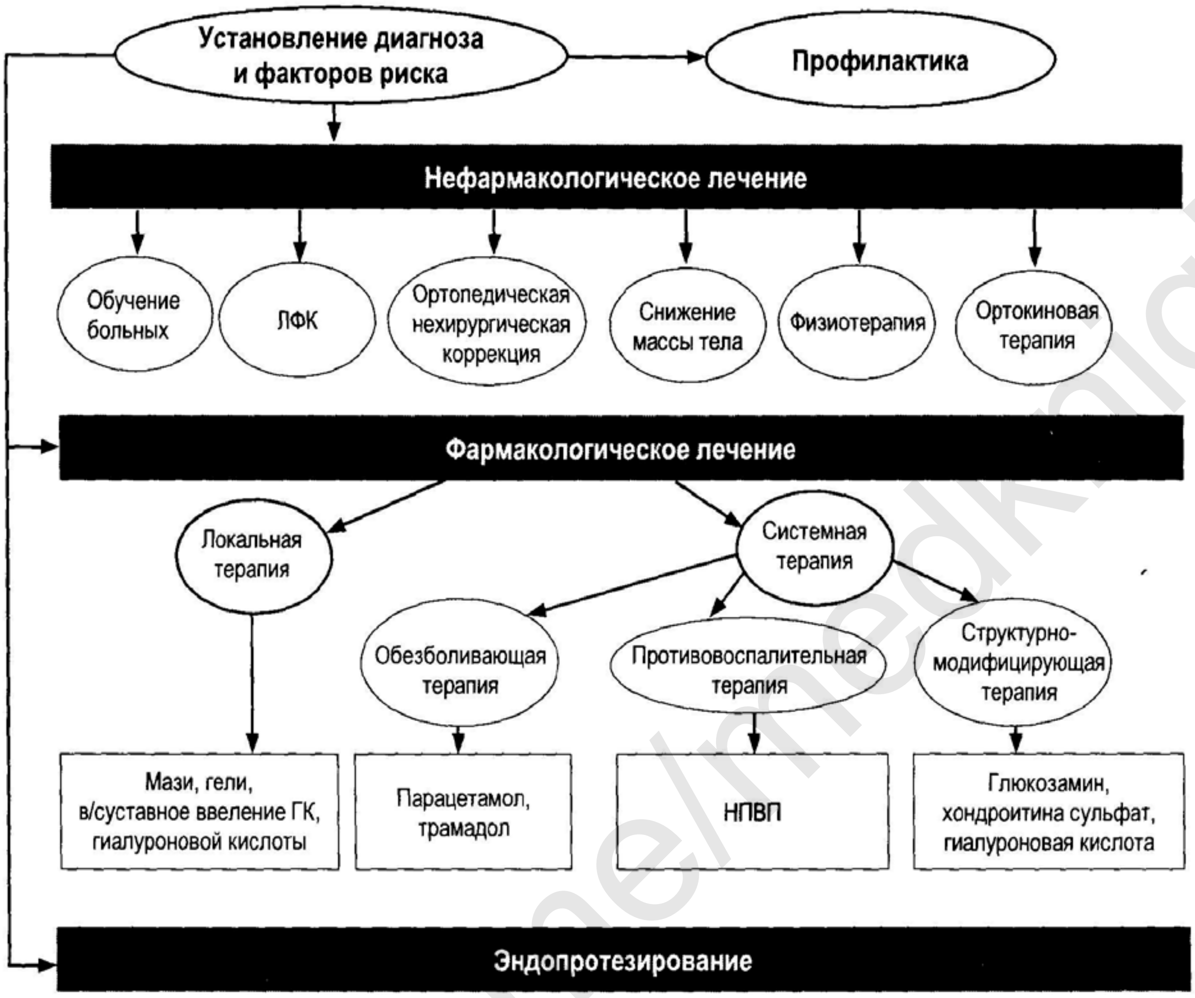


Рис. 71.2. Алгоритм лечения больных остеоартритом (по Л.И.Алексеевой, с изменениями).

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение является важнейшим компонентом лечебной программы больных остеоартритом, должно использоваться в той или иной мере практически у всех больных. С немедикаментозного лечения по сути начинается лечение каждого больного остеоартритом.

Обучение больных (образовательные программы)

Обучение больных остеоартритом играет огромную роль в лечении. Правильно организованное обучение позволяет больному:

- понимать суть болезни и правильно интерпретировать изменения, происходящие в его организме, в частности, в костно-суставной системе;
- правильно относиться к физической нагрузке и понимать ее роль в своем лечении;
- изменить образ жизни (не только в соответствии с условиями, диктуемыми заболеванием, но и с учетом своих физических возможностей и благоприятного воздействия на течение болезни);
- самостоятельно купировать и предупреждать болевой синдром;
- предусмотреть и правильно заниматься защитой суставов во время ежедневной физической активности;
- правильно понимать прогноз своего заболевания (не должно быть чрезмерного неоправданного оптимизма в отношении полного выздоровления и полного восстановления суставов; наряду с этим необходимо сформировать у больного представление о благоприятном прогнозе заболевания в целом и о возможности положительно влиять на его течение и клинические проявления);
- не только активно бороться с заболеванием, но и в определенной мере учиться жить с ним, со-

существовать, учитывая хронический характер остеоартрита;
- правильно оценивать не всегда объективную рекламную информацию о методах лечения остеоартрита, звучащую с экранов телевизоров или по радио.

Все больные остеоартритом должны пройти обучение в школе больных остеоартритом, или с ними должно проводиться индивидуальное обучение с обсуждением всех вышеперечисленных вопросов, в первую очередь необходимо объяснить сущность заболевания, факторы, способствующие его развитию и прогрессированию, обсудить образ жизни больного, роль физической активности, оказание самопомощи, купирование боли, современные методы медикаментозного и немедикаментозного лечения.

Нормализация массы тела

Избыточная масса тела является важнейшим фактором риска развития и прогрессирования остеоартрита. Следует стремиться к нормализации массы тела, что уменьшит нагрузку на внутрисуставной хрящ и замедлит темпы деструкции хряща. Необходимо у всех больных определить индекс массы тела по следующей формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, кг}}{(\text{рост, м}^2)}$$

Интерпретация величины индекса массы тела (ИМТ) следующая:

ИМТ < 18,5 – дефицит массы тепла;
ИМТ = 18,5 – 24,9 – нормальная маса тела;
ИМТ = 25,0 – 29,9 – избыточная маса тела (предожирение);
ИМТ = 30,0 – 34,9 – ожирение I степени;
ИМТ = 35,0 – 39,9 – ожирение II степени;
ИМТ = 40,0 и более – ожирение III степени.

Все больные остеоартритом с избыточной массой тела или ожирением должны пройти обследование у эндокринолога, а в ряде случаев также и у гинеколога для выяснения причины и формы ожирения, что может в последующем иметь огромное значение для лечения.

Подробно лечение ожирения излагается в соответствующей главе тома «Лечение эндокринных заболеваний». Здесь лишь отметим, что необходимо рекомендовать гипокалорийную диету с ограничением жиров, легко всасывающихся углеводов, обогащенную овощами, фруктами, растительной клетчаткой. Необходимо также предусмотреть дробный прием пищи и уменьшение общего количества употребляемой пищи за день. Разумеется, вторым важнейшим компонентом лечения ожирения является режим физической активности. Могут быть полезны биологически активные добавки с гидролизатом коллагена.

В Российских рекомендациях «Остеоартрит» (2006) отношение к необходимости нормализации массы тела сформулировано следующим образом:

- при избыточном весе (ИМТ > 25 кг/м²) рекомендуйте пациенту с остеоартритом снижение веса (уровень B для остеоартрита коленного сустава, уровень D для остеоартрита тазобедренного сустава);
- снижение веса у пациентов с остеоартритом коленного сустава приводит к уменьшению боли и улучшению функции сустава (уровень B);
- наибольшую результативность при остеоартрите коленных суставов показывает сочетание диеты с регулярными физическими упражнениями (уровень B);
- снижение массы тела на 5 кг или до нормального рекомендованного уровня позволило бы избежать 24% операций на коленном суставе.

Разгрузка суставов

Каждому больному с остеоартритом необходимо помнить, что разгрузка пораженных суставов (то есть уменьшение физического воздействия на них) является важнейшим лечебным мероприятием, потому что предупреждает прогрессирование дегенеративных, деструктивных изменений внутрисуставного хряща.

Рекомендуется следующий комплекс мероприятий для разгрузки пораженных суставов и снижения повышенной нагрузки на суставной хрящ.

- Больным с выраженным ОА нижних конечностей не рекомендуется ходьба на большие расстояния, длительное стояние на ногах, ношение тяжестей, частые подъемы и спуски по лестнице. Следует пользоваться лифтом.
- Противопоказано ношение тяжестей, женщины не должны носить обувь на высоком каблуке. Пациенту с ОА суставов нижних конечностей рекомендуется сидеть на высоком стуле, подниматься с помощью рук, предварительно сдвинувшись на край стула.
- Избегать фиксированных поз, уменьшающих приток крови к больным суставам (например, избегать положения на корточках или в глубоком низком кресле).
- При развитии реактивного синовиита следует ходить с помощью палки или костылей. При начальных стадиях ОА рекомендуется через 40 минут ходьбы отдыхать 5-10 минут, а если

https://t.me/medknigi

больной долго сидит, то каждые 40 минут он должен в течение 10 минут ходить.

- Использование трости при ОА суставов нижних конечностей является важным лечебным фактором, так как уменьшает нагрузку на суставы по вертикальной оси, способствует уменьшению болевого синдрома и даже в определенной степени тормозит прогрессирование заболевания. Трость следует носить в руке, противоположной наиболее пораженному суставу. При значительном поражении симметричных суставов нижних конечностей необходимо ходить с двумя тростями (одновременно трость в правой и левой руках). Особенно важно пользоваться тростью при выраженном болевом синдроме и при необходимости долго стоять или долго идти.

Очень важно дать больному рекомендации по рациональному выполнению физических нагрузок, связанных с ведением домашнего хозяйства – выполнять работу по дому, в частности, приготовление пищи, некоторые элементы уборки квартиры в удобном положении (например, сидя или хотя бы не внаклон). Желательно в ванной комнате и в туалете возле унитаза в стене установить поручни, что будет облегчать вставание пациента.

Большое значение для разгрузки и защиты суставов, а также в определенной степени для предупреждения прогрессирования остеоартрита имеет использование методов ортопедической коррекции:

- ортезы – специальные внешние приспособления для коррекции, стабилизации и компенсации нарушений опорно-двигательного аппарата, а также для защиты суставов;
- коленный ортез – полужесткий наколенник с боковыми шарнирами, допускающий только блоковидные движения в суставе;
- клиновидные стельки – стельки с боковым скосом для коррекции варусного момента при ОА коленного сустава;
- эластичный бандаж – циркулярный наколенник из эластического трикотажа, протяженностью от середины бедра до середины голени (в исследованиях также упоминается наколенник из неопрена – синтетического материала с хорошей теплоизоляцией);
- адгезивная повязка – повязка с использованием медицинского липкого пластыря, фиксирующая коленную чашечку с медиальной стороны и мягкие ткани ниже надколенника – циркулярно;
- ношение супинаторов показано больным гонартрозом, так как он часто сопровождается плоскостопием.

Целесообразность и польза ортопедических приспособлений с позиций доказательной медицины отражена в клинических российских рекомендациях «Остеоартрит» (2006, **табл. 71.8** и **71.9**).

Режим физической активности и физические упражнения

Режим физической активности и физические упражнения должны быть неотъемлемой составной частью лечебной программы больных остеоартритом.

Больные с остеоартритом должны соблюдать режим физической активности, разумеется, с

Таблица 71.8. Использование ортопедических приспособлений (Российские рекомендации «Остеоартрит», 2006)

Использование ортопедических приспособлений	Уровень доказательности
Использование коленных ортезов при гонартрозе с варусной деформацией и латеральной нестабильностью уменьшает боль, улучшает функциональную активность и качество жизни	B
Адгезивная повязка для стабилизации надколенника в большей степени уменьшает боль и улучшает функцию, чем обычная повязка	C
Использование клиновидных стелек при гонартрозе с варусной деформацией уменьшает потребность в анальгетиках при хорошей комплаентности	B
Использование эластического бандажа уменьшает боль и отек при гонартрозе, причем более свободный бандаж эффективнее стандартного. Также при использовании эластического бандажа улучшается проприоцептивное чувство и уменьшается ощущение нестабильности сустава	C

учетом степени выраженности поражения суставов, функциональных возможностей костно-суставной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Режим физической активности укрепляет мышцы, окружающие сустав, тренирует сердечно-сосудистую систему, органы дыхания, оказывает благоприятное влияние на эмоциональный статус пациента, является методом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Больному рекомендуются ходьба (конечно, с учетом возможностей пациента и с периодическими паузами для отдыха), плавание. Полезна даже езда на велосипеде (если нет тяжелого остеоартрита коленных суставов). Бег и подъем по лестнице не рекомендуются.

Кроме того, следует обязательно выполнять физические упражнения, при этом учитываются фаза заболевания (обострение, подострый период, ремиссия), локализация остеоартрита.

Особенности ЛФК при обострении остеоартрита

В периоде обострения заболевания целью ЛФК является тонизирующее воздействие на сердечно-сосудистую и дыхательную системы и повышение эмоционального статуса.

Наряду с этим ставится задача улучшить кровообращение в пораженной конечности, добиться расслабления мышц, окружающих сустав, предупредить тугоподвижность в смежных суставах.

Используется лечение положением, выбирается такое положение конечности, при котором лучше всего расслабляются мышцы, стабилизирующие сустав, что значительно уменьшает боль. В течение дня несколько раз положение в суставах пассивно изменяют. В смежных суставах больной конечности применяют свободные динамические движения, упражнения на активное и пассивное расслабление мышц, окружающих сустав. Упражнения выполняются медленно, плавно, занятия продолжаются 10-15 минут, повторяются 2-3 раза в день.

Занятия ЛФК сочетаются с массажем.

Особенности ЛФК в подостром периоде

Упражнения выполняются лежа или стоя без опоры на больную конечность. Рекомендуются следующие виды упражнений:

- махи конечностями с максимально возможной амплитудой;
- сочетание махов с движениями в смежном суставе;
- изометрическая тренировка ослабленных мышц, т.е. кратковременное напряжение мышц без движений в суставах; таких напряжений рекомендуется выполнять 5-10 на каждое занятие ЛФК;
- рекомендуются упражнения в воде.

Таблица 71.9. Уровни доказательности, используемые в рекомендациях Ассоциации врачей общей практики и Ассоциации ревматологов России по диагностике и ведению больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов (2006)

A	• Высококачественный метаанализ, систематический обзор РКИ* или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
B	• Высококачественный обзор или систематический обзор когортных исследований или исследований случай-контроль, или • Высококачественное когортное исследование или исследование случай-контроль с очень низким уровнем систематической ошибки или • РКИ с невысоким риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
C	• Когортное исследование или исследование случай-контроль, или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию, или • РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть непосредственно распространены на соответствующую российскую популяцию
D	• Описание серии случаев, или • Неконтролируемое исследование, или • Мнение экспертов

Примечание: РКИ - рандомизированное клиническое исследование.

https://t.me/medknigi

Продолжительность занятий 20-30 минут, 2 раза в день. Можно к занятиям ЛФК добавить курс массажа, в том числе подводного.

Общие правила выполнения ЛФК в период ремиссии

- В период ремиссии допускаются упражнения динамические, статические, упражнения с отягощением. Тренировка мышечных групп выполняется индивидуально. Длительность занятий — около 30-40 минут ежедневно.
- Движения не должны быть слишком интенсивными, болезненными (соблюдать принцип «ЛФК — без боли»), травмирующими пораженный сустав; объем движений увеличивается постепенно, резкие движения противопоказаны.
- Занятия ЛФК проводятся в облегченном для сустава положении больного — лежа, сидя, в бассейне.
- Могут быть использованы тренажеры.

ЛФК при коксартрозе

При развитии коксартроза изменения затрагивают весь опорно-двигательный аппарат. Основной симптом при этом — боль при движениях. Именно боль и запускает все изменения в органах движения. Она приводит к ограничению отведения бедра и вращения его кнутри. Появляются контрактуры приводящих мышц, наружных ротаторов и сгибателей бедра. Мышечный дисбаланс также ограничивает движения в суставе. Бездействующие мышцы быстро подвергаются гипотрофии, затрудняется тренировка работающих мышц. В результате теряется не только стабильность сустава, но происходит деформация таза, искривляется позвоночник. Развивается относительное укорочение конечности. Поэтому даже при отсутствии жалоб надо убедить больного повышать стабильность здорового сустава, тренируя все мышцы, окружающие сустав.

В периоды обострений и в подостром периоде врачи и инструкторы ЛФК помогут и подобрать, и выполнить комплекс упражнений.

А вот в период ремиссии больной сам должен работать над развитием движений. В этом периоде основная задача — уменьшить нагрузку на сустав за счет околосуставных мышечных групп.

Примеры упражнений

а. Здоровая нога на подставке; держась за гимнастическую стенку, выполняем отведение и разгибание ноги — свободно, с грузом, с удержанием на несколько секунд, можно добавить внутреннюю ротацию в суставе (вращение внутрь).

б. В положении лежа — разгибание бедра, с амплитудой 10-20 градусов.

в. Лежа на здоровом боку — подъем ноги и ее удержание.

г. Лежа на спине — отведение с сопротивлением.

Дома достаточно выполнять эти упражнения 3 раза в неделю для поддержания функции мышц.

Полезна *гимнастика в бассейне:*

- Упражнения в воде стоя у бортика, нагрузкой является сопротивление воды, ласты или дополнительный груз.
- Вынос ноги над поверхностью воды с удержанием.
- Плавание с ластами.
- «Брасс» рекомендуется тем, у кого есть лишь незначительное ограничение движений.
- Тренировка ходьбы тоже начинается в бассейне: переход из глубокой части в мелкую.
- Массаж — ручной и подводный.

Еще один *комплекс упражнений при коксартрозе:*

1. Лежа на спине, ноги прямые, руки вдоль туловища; попеременно, а затем одновременно сгибать ноги в бедренных и коленных суставах.
2. В том же положении обхватить руками колени и осторожно притянуть их к груди.
3. Из положения лежа на спине попытаться сесть, вытягивая вперед руки и одновременно сгибая ноги в бедренных и коленных суставах.
4. В положении сидя опереться ладонями о пол позади себя и поочередно поднимать выпрямленные ноги.
5. Лечь на спину, ноги выпрямить и развести на ширину шага; поворачивать ступни наружу и внутрь.
6. В положении лежа на спине ноги согнуть в бедренных и коленных суставах, ступни поставить на пол, ладони положить под голову; поднимать таз как можно выше над полом.
7. В том же исходном положении ноги согнуть в коленных и бедренных суставах и разводить колени как можно дальше в стороны.
8. В том же положении вытянуть ноги, руки положить вдоль туловища; скользящим движением по полу одновременно разводить ноги в стороны и возвращать их в исходное положение.
9. Лечь на бок на здоровую ногу, согнув ее в бедре и колене, руку положить под голову, а другой рукой захватить колено здоровой ноги и притянуть его к груди; отводить назад выпрямленную больную ногу; упражнение проделать, лежа попеременно то на правом, то на левом боку.

https://t.me/medknigi

10. Лечь на бок на здоровую ногу и согнуть в коленях обе ноги; нижняя рука прямая, ладонью вниз, верхняя рука согнута в локте ладонью к полу; поднять вверх больную ногу, не разгибая ее в колене; упражнение проделать, лежа попеременно на левом и правом боку.
11. Лежа на животе, руки под подбородком, ноги согнуты в коленях под углом 90°; голени развести в стороны, а затем, сблизив их, скрестить.
12. В том же положении согнуть ноги в коленях и по очереди поднимать то одно бедро, то другое.
13. В том же положении поднимать поочередно выпрямленные ноги.
14. Встать ступней здоровой ноги на ступеньку и опереться на согнутое колено, перемещать туловище вперед, приседая на здоровую ногу; выполнять поочередно для левой и правой ноги.

Общая схема ЛФК при коксартрозе:

1. Сохранение объема движений при коксартрозе (при 3-й стадии эта задача не ставится):
 - Свободные динамические упражнения
 - Плавание вольным стилем или брассом
 - Занятия на велосипеде.
2. Укрепление мышц, стабилизирующих сустав:
 - Упражнения в воде с отягощением
 - Динамические упражнения с нагрузкой
 - Статические упражнения: напряжение больших ягодичных мышц, двуглавой мышцы бедра и др.
 - Длительные изометрические упражнения.
3. Профилактика статических нарушений позвоночника:
 - Укрепление мышц брюшного пресса
 - Укрепление мышц спины
 - Укрепление мышц стопы и голени.
4. Тренировка правильной ходьбы:
 - Ходьба в бассейне
 - Ходьба с правильной установкой ноги
 - Ходьба и осанка.

ЛФК при гонартрозе

Коленный сустав фиксируется разгибательными мышцами, фиброзной капсулой, связками — внутри сустава и боковыми. Этот аппарат и надо укрепить.

1. ЛФК и массаж начинают в воде (гидрокинезотерапия) или в положении лежа в форме свободных и облегченных движений в коленном суставе.
2. Кратковременные изометрические напряжения четырехглавой мышцы бедра.

 И первое, и второе упражнения улучшают кровообращение и мышечный тонус. Упражнения лучше выполнять после массажа.
3. Укрепление четырехглавой мышцы бедра:
 - разгибание голени и удержание ее в этом положении, лежа на спине;
 - то же — сидя на стуле;
 - то же — стоя у гимнастической стенки.
4. Выполнение предыдущего упражнения с отягощением (манжета с грузом или резиновая лента).
5. Рекомендуется плавание с ластами, механотерапия на аппаратах маятникового типа.
6. Не рекомендуется бег, особенно по твердому грунту, прыжки, приседания, ношение тяжести, подъем по лестнице.

Профессор О.М.Лесняк (2004) рекомендует следующий комплекс лечебных упражнений при остеоартрите коленного сустава.

Упражнения для коленного сустава (комплекс № 1)

Каждое упражнение делать минимум 5 раз.

Сидя на столе:

1. Сесть на столешницу стола. Сидеть прямо. Поболтать ногами с умеренной амплитудой движений. Это упражнение делать как можно чаще.
2. В том же положении. Поднять ногу и подержать ее 3 секунды параллельно полу. Стопа при этом под прямым углом к голени. Поменять ногу. При выполнении этого упражнения нужно почувствовать напряжение в мышцах бедра и голени.
3. Стоя на полу, ягодицами опереться о столешницу. Колени чуть согнуты и разведены. Носки в стороны. Не сгибая спины, наклоняться вперед и возвращаться назад.

Лежа на полу в положении на спине:

4. Ноги вытянуты. Согнуть колено, при этом стопу чуть приподнять над полом. Подержать так 5 секунд. Ноги поменять. Повторить 5 раз.
5. «Малый велосипед». Согнуть обе ноги в коленях, стопы на полу. Правую ногу привести к животу коленом, затем выпрямить ее, медленно опустить на пол и вновь привести ко второй ноге. Стопа при этом всегда под прямым углом. Ноги менять.
6. «Большой велосипед». Крутить ногами, как при езде на велосипеде. Выполнять сначала медленно, потом быстрее; медленнее — быстрее. Все время обращать внимание на напряжение в мышцах бедра.
7. Согнуть ногу в колене, обхватить бедро рукой и подтянуть к животу. Вытянуть колено (стопа под прямым углом, «натягивать» пятку). По-

https://t.me/medknigi

чувствовать напряжение в мышцах. Подержать так 5-8 секунд. Опустить пяткой на пол, затем вытянуть ногу. Ноги менять одну за другой. Вторую ногу, которая лежит на полу, стараться не сгибать.

8. Положение сидя на полу. Сгибаем ногу в коленном суставе, обхватываем стопу обеими руками, отрываем ногу от пола и стараемся выпрямить, не разжимая рук. Удерживаем в таком положении сколько возможно. Возвращаемся в исходное положение. Повторяем то же самое другой ногой.

ЛФК при артрозе голеностопного сустава

Артроз голеностопного сустава в большинстве случаев развивается после травмы. Основная задача тренировок – развитие компенсаторно-приспособительных механизмов для сохранения движений и профилактики деформаций стопы.

1. Укрепление мышц голени и мелких мышц стопы.
2. Массаж стопы, области сустава и голени.
3. Плавание.
4. Жесткая обувь на среднем устойчивом каблуке с супинаторами.

При выраженном артрозе:

- ортопедическая обувь;
- опора на трость при ходьбе;
- упражнения, тренирующие мышцы голени.

Массаж

Массаж является обязательным компонентом лечебной программы при остеоартритах и при отсутствии противопоказаний должен выполняться каждому больному.

Массаж играет большую роль в восстановлении функции суставов, но он должен быть щадящим, особенно при наличии периартикулярных изменений.

Массаж региональных мышц укрепляет эластичность тканей, улучшает венозное кровообращение, расслабляет мышечный спазм, снижает повышенную нервную возбудимость. При наличии реактивного синовиита массаж не проводят.

Физиотерапевтическое лечение

Физиотерапевтическое лечение получило достаточно широкое распространение. В ряде случаев оно приносит значительное облегчение больному остеоартритом. Многие специалисты полагают, что эффект физиотерапевтического лечения преимущественно психотерапевтический или на уровне плацебо. Такое отношение к физиотерапевтическим методам лечения объясняется, прежде всего, отсутствием доказательной базы для этого вида лечения. Тщательного изучения эффективности отдельных методов физиотерапевтического лечения при остеоартрите с позиций доказательной медицины не производилось.

И тем не менее, во многих литературных источниках сообщается о положительном воздействии физиотерапевтического лечения на функцию сустава, метаболизм внутрисуставного хряща, микроциркуляцию в костях, синовиальной оболочке, околосуставных тканях. Определенные физиопроцедуры позволяют быстрее купировать боли и синовиит.

Приводим методики применения наиболее распространенных физиотерапевтических процедур для лечения больных остеоартритом.

Индуктотермия (коротковолновая диатермия)

Индуктотермия назначается при ОА I-II ст. при наличии болевого синдрома и периартрита, при отсутствии синовиита и ИБС. Курс лечения – 10-12 процедур.

Микроволновая терапия

Сантиметровые и дециметровые волны назначаются преимущественно при ОА I-II, III ст. Предпочтение отдается дециметровым волнам, так как они глубже проникают в ткани, оказывают более интенсивное воздействие и хорошо переносятся даже при сопутствующей ИБС. Курс лечения – 8-10 процедур.

Микроволновая терапия назначается при отсутствии синовиита или при небольших проявлениях вторичного синовиита.

Ультразвуковая терапия

Ультразвуковые воздействия на область пораженного сустава (8-12 процедур) уменьшают болевой синдром, снимают рефлекторный спазм мышц, стимулируют микроциркуляцию и метаболизм. При сильном болевом синдроме целесообразно назначение *фонофореза аналгина*, при явлениях вторичного синовиита – *фонофореза гидрокортизона*.

Ультразвук и фонофорез аналгина показаны больным с I, II и III ст. остеоартрита без явлений синовиита, с выраженным болевым синдромом, пролиферативными изменениями в периартику-

https://t.me/medknigi

лярных тканях.

Ультрафонофорез можно производить с гелем «Долгит» (5% ибупрофен в виде геля). При ультрафонофорезе гель «Долгит» наносят на поверхность кожи полоской от 5 до 15 см в зависимости от предполагаемой области поражения. Назначают воздействие ультразвуковым излучателем вокруг заинтересованного участка интенсивностью 0,2-0,8 вт/см^2, режим непрерывный, методика лабильная, способ контактный, продолжительность процедуры 8-12 мин. на одну область ежедневно. Курс лечения до 10 процедур.

Разработана также методика ультрафонофореза с мазью «Хондроксид» (о мази «Хондроксид» см. далее в разделе «Локальная терапия»). Время воздействия 5 мин. на 1 сустав, общая длительность процедуры 10 мин. Интенсивность УЗ-излучения от 0,7 до 1,0 Вт/см^2. Курс лечения — 10 процедур.

Ультразвуковая терапия не показана при обострении синовиита, а также больным старческого возраста с выраженными атеросклеротическими поражениями сосудов мозга, ИБС, гипертонической болезнью I-III ст., при климактерических расстройствах, вегетососудистой дистонии, фибромиоме, мастопатии.

Синусоидальные модулированные токи и диадинамические токи Бернара

Синусоидальные модулированные токи переносятся лучше, чем диадинамические. К ним меньше развивается привыкание, поэтому они предпочтительнее.

Синусоидальные модулированные токи и диадинамические токи Бернара показаны больным в пожилом возрасте с I, II и III ст. ОА, выраженным болевым синдромом, периартикулярными изменениями. Импульсные токи не назначаются при явлениях вторичного синовиита, а также больным с нарушениями сердечного ритма и брадикардией.

Электрофорез

Электрофорез анальгина, натрия салицилата, новокаина (на курс 12-18 процедур) оказывает обезболивающий эффект. Электрофорез цинка, серы, лития стимулирует обменные процессы в хрящевой ткани. Электрофорез 50% раствора димексида обладает болеутоляющим и противовоспалительным действием на сустав.

Электрофорез показан больным пожилого и старческого возраста с болевым синдромом и без выраженных явлений вторичного синовиита. Электрофорез не назначается больным с обострением синовиита, при плохой переносимости соответствующих лекарственных веществ или постоянного тока.

Лазерная терапия

Лазерная терапия изолированным лучом гелий-неонового лазера оказывает симптоматическое обезболивающее действие.

Магнитотерапия

Магнитотерапия обладает обезболивающим действием, может быть применена в любой стадии деформирующего остеоартроза.

Аппликации теплоносителей

Аппликации теплоносителей на больные суставы широко применяются в лечении остеоартрита. Под их влиянием повышается температура тканей в месте воздействия, расширяются периферические сосуды, усиливается гемодинамика и лимфоотток, активируются микроциркуляция, метаболизм тканей в области аппликации, уменьшаются экссудативные и пролиферативные процессы, стимулируется регенерация хряща.

Аппликации иловой или торфяной грязи (температура — 38-40°С), *парафина и озокерита* (температура 50-55°С) — назначают 10-15 процедур на пораженный сустав или на часть тела, включающую пораженные суставы.

Аппликации грязи, озокерита, парафина показаны больным остеоартритом I и II ст. без синовиита или с небольшими его проявлениями, при выраженном болевом синдроме, пролиферативных явлениях, рефлекторных мышечных изменениях.

Аппликации теплоносителей не назначают больным с III клинико-рентгенологической стадией остеоартрита, с выраженными явлениями синовиита, а также при ИБС, гипертонической болезни II-III ст., недостаточности кровообращения, варикозном расширении вен, заболеваниях сосудов ЦНС, остром и хроническом пиелонефрите.

Ультрафонофорез половых гормонов

Половые гормоны, применяемые методом фонофореза, оказывают тормозящее влияние на течение деструктивных процессов в хряще.

Методика процедуры (Р.А.Сабадышин с соавт.,

https://t.me/medknigi

1988) заключается в следующем.

К 1 мл 1% раствора синэстрола (для женщин) и к 1 мл 5% раствора тестостерона (для мужчин) добавляют 5 мл дистиллированной воды и 5 мл ланолина. Взвесь тщательно перемешивают и хранят в холодильнике при температуре 4°С. Указанную мазевую основу наносят на поверхность больного сустава. Озвучивание осуществляется аппаратом УЗМ-101Ф в условиях непрерывного режима при интенсивности 0,2-0,4 Вт/см^2 в течение 5 мин. Курс лечения состоит из 10-12 процедур через день.

Локальная баротерапия

В патогенезе ОА имеет большое значение нарушение регионарного кровообращения. В биоптатах у больных обнаружено уменьшение количества капилляров в субсиновиальном слое. Известно, что при ДОА имеются посткапиллярно-венулярный застой, уменьшение скорости притока и оттока крови, изменение тонуса сосудов, снижение напряжения кислорода в тканях.

Локальная баротерапия создает локальное отрицательное давление, вызывает увеличение регионарного кровотока, раскрытие нефункционирующих капилляров, повышает величину транскапиллярного обмена (в частности, транспорта кислорода), создает зону повышенной метаболической и функциональной активности (**табл. 71.10**).

Локальная баротерапия (Д.В.Шаргородская с соавт., 1987) назначается при отсутствии эффекта от предшествующего лечения обычными медикаментозными и физиотерапевтическими методами.

Противопоказания: реактивный синовиит, тромбофлебит, варикозное расширение вен, сердечная и легочная недостаточность, гипертоническая болезнь III ст., тяжелые аритмии, злокачественные опухоли, аневризмы артерий конечностей.

Лечение проводится в режиме вакуум-компрессии.

После проведенной локальной баротерапии исчезают боли и улучшается функция сустава.

Лечение бишофитом

Бишофит — природный бромно-хлоридно-магниевый рассол с повышенным содержанием солей кальция, калия, натрия, йода, меди, железа, кремния, молибдена, титана. Он оказывает противовоспалительное, противоболевое, рассасывающее действие.

Бишофит может применяться в виде компресса на больной сустав, ванн для рук и ног, общих ванн на любой стадии остеоартрита без синовиита. Методика применения компрессов и общих ванн с бишофитом изложена в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Местные ванны для рук и ног

Готовят раствор бишофита: 0,5 стакана рассола (125 г) в 1 л воды при температуре 36-38°С. Продолжительность процедуры — 15-30 мин., процедуры проводят два дня подряд, на третий

Таблица 71.10. Методика локальной баротерапии

Номер сеанса	Вакуум, атм.	Компрессия, атм.	Продолжительность воздействия на каждую конечность, мин.
1	0,05	0,05	10
2	0,05	0,05	10
3	0,07	0,07	10
4	0,10	0,10	10
5	0,10	0,06	12
6	0,12	0,07	14
7	0,15	0,08	16
8	0,17	0,09	18
9	0,20	0,10	20
10	0,20	0,10	20

https://t.me/medknigi

день – перерыв. Можно принимать ежедневно. Курс лечения – 15-20 сеансов. Через 2-3 недели ванночки можно повторить, затем делается перерыв на 2-3 месяца. Ванны для рук и ног можно сочетать с компрессами из бишофита.

Бальнеотерапия

Бальнеотерапия оказывает благоприятное влияние на обменные процессы вообще и метаболизм хряща в частности, периферическую гемодинамику и микроциркуляцию.

В лечении ОА применяются сероводородные, радоновые, йодобромные, хлоридно-натриевые, скипидарные ванны.

При лечении ОА у лиц в возрасте 35-45 лет, не имеющих сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, применяются ванны со средней концентрацией веществ и газов с длительностью воздействия 15-20 мин., курс лечения – 12-14 процедур.

При лечении ОА у лиц в возрасте старше 45 лет, а также у молодых людей с остаточными явлениями вторичного синовиита бальнеотерапия назначается по щадящей методике: ванны небольшой концентрации веществ и газов, длительность процедуры не более 8-10 мин., курс лечения – 8-10 процедур.

С учетом возраста больных, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний могут быть назначены полуванны, четырех- и двухкамерные ванны, которые переносятся больными легче, чем общие ванны.

Радоновые ванны показаны больным ОА I и II ст. с остаточными явлениями вторичного синовиита, с выраженным болевым синдромом и без него, изменениями мышц, с нарушениями функции суставов, сопутствующими вегетативными и климактерическими расстройствами. Радоновые ванны назначаются лицам пожилого возраста.

Сероводородные, хлоридно-натриевые и скипидарные ванны показаны больным ОА I и II ст. без явлений вторичного синовиита, с нарушением двигательной функции, имеющим ожирение и атеросклеротическое поражение сосýдов.

Белые скипидарные ванны значительно улучшают микроциркуляцию, положительно влияют на метаболизм в околосуставных тканях и хряще.

Вначале необходимо приготовить белую скипидарную эмульсию. Для этого 550 мл воды налить в эмалированную кастрюлю, довести до кипения, в кипящую воду всыпать 3 г салициловой кислоты

Таблица 71.11. Схема приема ванны (200 л) с белой скипидарной эмульсией

Номер ванны	Количество белой эмульсии, мл	Начальная температура, °С	Температура через 5 мин, °С	Продолжительность ванны, мин
1	20	36,0	37,0	12
2	25	36	37,5	13
3	30	36,0	37,5	14
4	35	36,5	38,0	15
5	40	36,5	38,5	15
6	45	36,5	38,5	15
7	50	37,0	39,0	15
8	55	37,0	39,0	15
9	60	37,0	39,0	15
10	65	37,0	39,0	15
11	70	37,0	39,0	15
12	75	37,0	39,0	15
13	80	37,0	39,0	15
14	85	37,0	39,0	15
15	90	37,0	39,0	15
16	95	37,0	39,0	15
17	100	37,0	39,0	15

https://t.me/medknigi

и 30 г мелко нарезанного детского мыла, далее кипятить на слабом огне 15 мин., часто помешивая стеклянной палочкой. Когда мыло полностью растворится, погасить огонь.

Затем в литровую бутыль темного цвета влить 500 мл скипидара и туда же вылить содержимое кастрюли. Все хорошо размешать, добавить 20 мл камфорного спирта, перемешать и закрыть пробкой. Готовая эмульсия имеет вид простокваши.

Методика приема белой скипидарной ванны. Налить в ванну 200 л воды температурой 36°С, влить эмульсию согласно **табл. 71.11**, тщательно размешать, смазать промежность и половые органы вазелином (во избежание ожогов), лечь в ванну, в течение 5 мин. поднять температуру до нужной и еще лежать в ванне столько минут, сколько указано в таблице. Для каждой новой процедуры дозу эмульсии повышают на 5 мл до появления ощущения жжения, как после горчичников. После этого дозу эмульсии дальше не повышают, продолжают принимать ванны с этой дозой. После ванны тело следует осушить полотенцем, но не растирать, надеть белье и лечь в постель.

В настоящее время эмульсия для скипидарных ванн выпускается в готовом виде.

Белые скипидарные ванны показаны также при артериальной гипотензии, невритах и полиневритах, мышечных атрофиях, последствиях полиомиелита, облитерирующем эндартериите, половой слабости.

Йодобромные ванны назначаются больным ОА без явлений синовиита с сопутствующими функциональными изменениями ЦНС, климактерическими расстройствами, атеросклеротическими поражениями сосудов.

Методика приготовления искусственных йодобромных ванн: в 1 л воды растворяют 250 г калия бромида и 100 г натрия йодида. На ванну (200 л) воды температурой 36-37°С добавляют 4 кг морской соли, размешивают и вливают 100 мл приготовленного раствора. Время пребывания в ванне – 10-15 мин., курс лечения – 10-12 ванн.

Противопоказания к бальнеотерапии: обострение синовиита, а также ИБС, гипертоническая болезнь I-II ст., выраженное атеросклеротическое поражение сосудов мозга и сердца, острые и подострые воспалительные заболевания.

Противопоказаниями к назначению сероводородных и скипидарных ванн служат, кроме того, заболевания печени и желчных путей, почек.

В Российских рекомендациях «Остеоартрит» (2006) отмечается, что при ОА коленных суставов возможно прерывистое применение локального охлаждения (пакеты со льдом) с целью уменьшения отека и увеличения функциональной активности сустава (уровень доказательности В). Кратность, продолжительность процедур определяются индивидуально, исходя из клинического эффекта. Продемонстрировано уменьшение отека и улучшение функциональной активности при локальном использовании пакетов со льдом у больных с ОА коленных суставов.

Дифференцированное применение физиотерапевтических методов лечения остеоартрита

Выраженное обострение, синовиит

- Ультрафиолетовое облучение области пораженного сустава в эритемных дозах – 5-6 процедур. Противопоказания к УФО: сопутствующая ИБС, преходящие нарушения мозгового кровообращения, заболевания почек, тиреотоксикоз;
- электрическое поле УВЧ на пораженные суставы – 8-12 процедур. Противопоказания: выраженная вегетососудистая дистония, нарушения сердечного ритма, гипертоническая болезнь I-II ст.;
- дециметровые волны в слаботепловой зоне – 8-12 процедур.;
- магнитотерапия – 10–12 процедур;
- фонофорез гидрокортизона – 8-10 процедур.

Умеренное обострение

- Микроволны дециметрового диапазона (ДМВ);
- импульсные токи низкой частоты (диадинамические токи, синусоидальные модулированные токи – СМТ);
- СМТ-форез.

Фаза ремиссии

В фазу ремиссии физиотерапия направлена на активацию метаболизма и микроциркуляции в тканях сустава:

- индуктотермия (ДКВ), индуктоферез;
- ДМВ- и СМВ-терапия;
- лазеротерапия;
- пелоидотерапия;
- аппликации теплоносителей (озокерита, парафина);
- электрофорез ихтиола, лития, кобальта, серы, контрикала;
- ультрафонофорез мази «Хондроксид» (содержит хондроитина сульфат и диметилсульфоксид) на

https://t.me/medknigi

коленные суставы при отсутствии синовиита и остеопороза;
- фонофорез половых гормонов;
- бальнеотерапия (ванны радоновые, йодобромные, сероводородные, с морской солью, белые скипидарные, местные и общие с бишофитом);
- локальная баротерапия.

Выраженный болевой синдром

- Электрофорез баралгина, димексида, анальгина, новокаина, диадинамо- и СМТ-форез;
- индуктотерапия (ДКВ);
- ультразвук;
- лазерная терапия;
- внутритканевый электрофорез;
- рефлексотерапия больных ДОА воздействием электромагнитного поля СВЧ.
 Рефлексотерапия больных ОА воздействием электромагнитного поля СВЧ была предложена М.Г.Галкиной, Д.В.Шаргородской, Н.А.Рощиной (1987). Применяется воздействие электромагнитного поля СВЧ на акупунктурные точки с помощью аппарата для микроволновой импульсной рефлексотерапии и аналгезии. Частота импульсной модуляции – 6-8 Гц. Метод активно устраняет боли, улучшает функцию суставов. Побочных явлений нет;
- чрескожная электронейростимуляция (электронейроаналгезия) – эффективна для уменьшения боли при остеоартрите коленных суставов;
- транскраниальное электрообезболивание.

Метод транскраниального обезболивания вызывает обезболивание путем воздействия электрическим током на головной мозг с помощью аппарата «Электронаркон-1». Процедура стимулирует продукцию эндорфинов в головном мозге, что вызывает болеутоляющий эффект.

Метод применяется, прежде всего, при болях, обусловленных коксартрозом. Эта локализация артроза труднодоступна для обезболивающих физиопроцедур. Аппликации при коксартрозе также малоэффективны.

Вначале воздействуют постоянным током, плавно нарастающим до 1-3 мА за 1-2 мин., а затем прямоугольным импульсным током (частота – 77 Гц, длительность – 3,5 мс, сила тока – до 5-6 мА) до наступления обезболивания. В первом сеансе длительность транскраниального обезболивания составляет 15 мин., а в последующих сеансах увеличивается до 30 мин. Курс лечения 7 сеансов.

При выборе метода физиотерапии необходимо учитывать возраст пациента. Для пожилых больных наиболее оптимальными физиотерапевтическими методиками являются ДМВ-терапия,

Таблица 71.12. Эффективность некоторых видов физиотерапии при остеоартрите

Эффективность физиотерапевтического метода	Уровень доказательности
Магнитные браслеты и наколенники при длительном ношении уменьшают боль в коленных суставах, обусловленную остеоартрозом. Однако необходимы дальнейшие исследования для изучения механизма развития полученного эффекта	C
Переменное магнитное поле низкой частоты уменьшает боль и ограничения функции коленных суставов, обусловленные остеоартритом	B
Доказательств эффективности лазеротерапии в отношении боли, скованности, объема движений при ОА нет	A
Эффективность применения ультразвука при ОА не доказана	B
Чрескожная электронейростимуляция эффективна для уменьшения боли при ОА коленных суставов	A
Эффективность гидротерапии, бальнеотерапии и грязелечения при ОА не доказана	B
Выявлено умеренное анальгетическое действие акупунктуры при остеоартрите коленных и тазобедренных суставов по сравнению с отсутствием лечения или устным консультированием и упражнениями	D
Однако в настоящее время недостаточно данных, чтобы однозначно судить об эффективности и спектре применения этого метода, поскольку нельзя исключить эффект плацебо	

https://t.me/medknigi

ДДТ и амплипульс (при отсутствии аритмий), электрофорез, магнитотерапия, лазеротерапия, местные ванны.

В Российских рекомендациях «Остеоартрит» (2006) приведены уровни доказательности для некоторых видов физиотерапевтического лечения, что можно использовать в практической работе **(табл. 71.12)**.

Санаторно-курортное лечение

На курортное лечение направляются больные ОА I и II ст. без синовиита или при нерезком его обострении. Показаны грязевые курорты с хлоридными, натриевыми и другими минеральными водами (Балдоне, Бердянск, Друскининкай, Евпатория, Краинка, Липецк, Нальчик, Одесса, Пятигорск, Саки, Светлогорск), грязевые курорты с сероводородными водами (Арчман, Бакирово, Балдоне, Пятигорск), курорты с радоновыми водами (Белокуриха, Пятигорск, Цхалтубо, Хмельники), курорты с азотными слабоминерализованными кремнистыми и термальными водами (Иссык-Куль, Горячинск, Джалал-Абад). В Республике Беларусь больные направляются на курорты «Ждановичи», «Нарочь».

На курортное лечение не направляются больные ОА III ст. с резким обострением синовиита и общими противопоказаниями к курортному лечению.

Лечение лекарственными растениями

Фитотерапия является распространенным и весьма популярным методом лечения остеоартрита среди населения. Многими авторами предлагаются прописи различных сборов, однако следует отметить, что практически отсутствует изучение эффективности фитотерапии при остеоартрите с позиций доказательной медицины.

Наиболее часто применяют настои крапивы, листьев брусники, травы полевого хвоща, плодов петрушки, фенхеля, листьев березы, корней одуванчика и др. Предполагается, что эти лекарственные растения проявляют противовоспалительный, болеутоляющий, мочегонный эффект. Фитотерапия остеоартрита продолжается около 1-2 месяцев с последующими повторениями курсов 3-4 раза в год.

А.А.Крылов, В.А.Марченко, Н.П.Максютина, Ф.И.Мамчур (1992) рекомендуют применять при остеоартрите следующие варианты сборов:

Сбор № 1

Цветки липы	3 части
Цветки календулы	3 части
Корень девясила	2 части
Трава тысячелистника	2 части
Листья мяты	1 часть
Трава душицы	1 часть
Трава зверобоя	1 часть

5 г смеси заливают 1 стаканом кипятка, настаивают 1 час, принимают по 200 мл утром и вечером до еды

Сбор № 2

Корни одуванчика	1 часть
Плоды петрушки	1 часть
Плоды фенхеля	1 часть
Листья мяты	1 часть
Листья березы	1 часть
Листья смородины	1 часть
Листья крапивы	1 часть
Листья брусники	1 часть
Трава фиалки трехцветной	1 часть

5 г смеси заливают 1 стаканом кипятка, кипятят 20 мин, отжимают, принимают по 200 мл 2 раза в день до еды

Сбор № 3

Листья толокнянки	3 части
Листья брусники	3 части
Кукурузные рыльца	3 части
Створки плодов фасоли	3 части
Трава спорыша	2 части
Трава хвоща	2 части
Корни девясила	2 части

20 г смеси заливают 1 л воды, настаивают в холодной воде 12 часов, кипятят 5 минут, Отжимают, принимают по 100 мл 4 раза в день после еды

Сбор № 4

Кора крушины	1 часть
Корни одуванчика	1 часть
Плоды петрушки	1 часть
Листья мяты	1 часть

5 г смеси заливают стаканом теплой воды, настаивают 8 ч, нагревают до кипения, настаивают 80 мин, отжимают и принимают по 100 мл 3-4 раза в день до еды

https://t.me/medknigi

Е.А.Ладынина и Р.С.Морозова (1987) предлагают принимать следующие сборы:

Сбор № 1

Побеги багульника болотного	3 части
Листья брусники	4 части
Трава донника лекарственного	3 части
Трава зверобоя	2 части
Семя льна	2 части
Листья крапивы двудомной	2 части
Листья мяты перечной	2 части
Трава петрушки	1 часть
Корневище пырея	3 части
Корневище и побеги спаржи лекарственной	2 части
Трава череды	4 части

2-3 столовых ложки сбора заваривают в термосе 0,5 л кипятка (суточная доза). Принять в течение суток, распределив на равные приемы

Сбор № 2

Листья белой березы	3 части
Корневище с корнями девясила	3 части
Листья земляники лесной	2 части
Корень лопуха большого	4 части
Плоды паслена черного	3 части
Лист почечного чая	2 части
Лист смородины черной	3 части
Плоды укропа пахучего	2 части
Корень цикория	4 части
Венчики цветов яснотки белой	2 части

Сбор №2 готовить и принимать как сбор №1

Сбор № 3

Корень барбариса	3 части
Цветки бузины черной	3 части
Трава зверобоя	4 части
Семя льна	2 части
Корень одуванчика лекарственного	3 части
Цветки пижмы	2 части
Соплодия хмеля обыкновенного	3 части
Листья черники	2 части

Сбор №3 готовить и принимать как сбор №1

Е.А.Ладынина и Р.С.Морозова (1987) рекомендуют применение этих сборов в течение длительного времени (даже до 2 лет).

При остеоартритах могут быть рекомендованы ванны с настоями из лекарственных растений.

Сборы лекарственных растений для ванн:

Сбор № 1

Цветки бузины черной	3 части
Листья крапивы	2 части
Цветки пижмы	4 части
Листья смородины черной	3 части
Трава хвоща полевого	4 части
Трава череды трехраздельной	5 частей

Смесь трав (из расчета 4 столовые ложки сбора на 1 л воды) заливают водой, доводят до кипения, затем настаивают около 40 минут, полученный настой выливают в ванну. Ванны (температура воды 37-40°C) принимают ежедневно или через день. Курс лечения 10-15 ванн. Через несколько месяцев курс лечения можно повторить

Сбор № 2

Трава донника лекарственного	4 части
Корень лопуха	4 части
Корневище пырея ползучего	4 части
Почки сосны	2 части
Соплодия хмеля	5 частей
Лист эвкалипта	1 часть

Сбор №2 готовить и принимать как сбор №1

Сбор № 3

Побеги багульника болотного	5 частей
Трава душицы	2 части
Побеги и плоды можжевельника	2 части
Трава фиалки трехцветной	3 части
Трава чабреца	4 части

Сбор №3 готовить и принимать как сбор №1

При наличии выраженного болевого синдрома некоторое облегчение наступает после растирания пораженных суставов спиртовыми настойками багульника, донника, корня лопуха, можжевельника, хмеля, чабреца. Для приготовления настойки стеклянная банка объемом 0,5 л заполняется свежей мелкопорезанной лекарственной травой, заливается доверху спиртом, настаивается в течение 1 недели в темном месте, затем ее процеживают и используют для растираний пораженных суставов.

В народной медицине очень популярен метод обертывания на ночь больных суставов листьями лопуха (летом), листьями мать-и-мачехи (весной), листьями капусты (зимой). Многие больные утверждают, что боли в суставах при частом применении обертываний уменьшаются.

https://t.me/medknigi

Уменьшению болей и реактивного синовиита могут способствовать также компрессы на пораженные суставы из эвкалиптового масла, компрессы с мазями из травы донника, хмеля или зверобоя. Мазь из этих растений готовят следующим образом. 2 столовых ложки свежевысушенных и истолченных в порошок частей растений (цветки донника, шишки хмеля или цветки зверобоя) смешивают с 50 г вазелина и тщательно растирают. Полученную мазь хранят в темном, прохладном месте.

Для лечения остеоартрита в настоящее время широко применяют настойку сабельника (tinctura comari), она обладает противовоспалительным и аналгезирующим действием, может использоваться для лечения остеоартритов и артритов. Настойка сабельника назначается внутрь следующим образом: 1 чайную ложку настойки разводят в 1/3 стакана воды и принимают 2 раза в день, курс лечения 2 месяца, при необходимости возможно повторение курса. Переносимость препарата хорошая, редко бывают аллергические реакции, тошнота, иногда в первые дни лечения возможно усиление болей в суставах, которое вскоре самостоятельно проходит.

Лечение настойкой сабельника противопоказано беременным женщинам, в периоде грудного вскармливания, детям до 18 лет. Необходимо соблюдать осторожность (в связи с содержанием спирта в настойке) при лечении больных с тяжелым поражением печени, а также страдающих алкоголизмом и эпилепсией.

Можно также применять таблетки (по 1-2 таблетки в день во время еды 30 дней) и крем сабельника (наносить на кожу в области сустава и втирать до полного впитывания).

В Институте ревматологии РАН изучена эффективность и переносимость биологически активной добавки растительного происхождения «Артровит» (Л.Н.Денисов и соавт., 2006). В состав «Артровита» включены экстракты одуванчика лекарственного, чабреца (тимьяна обыкновенного), шалфея лекарственного, брусники обыкновенной, крапивы двудомной, подорожника большого, ноготков лекарственных (календулы). В литературе имеются многочисленные сообщения о том, что входящие в состав «Артровита» компоненты обладают противовоспалительными, аналгезирующими, спазмолитическими, антисептическими свойствами и, кроме того, благоприятно воздействуют на сердечно-сосудистую систему и желудочно-кишечный тракт. Особенно хорошо изучен противовоспалительный эффект экстракта крапивы. Например, представляют интерес данные исследования Obertreis и соавт. (1997), в котором установлено, что прием экстракта крапивы больными с остеоартрозом через 21 день приводил к значительному снижению синтеза цитокинов. Boncano и соавт. (1987) показали клиническую эффективность экстракта крапивы (уменьшение индекса боли, утренней скованности, уровня С-реактивного белка) у больных ревматоидным артритом после двухнедельной терапии. Положительный эффект лечения больных остеоартритом и ревматоидным артритом экстрактом крапивы получен также Ramm и соавт. (1997).

В Институте ревматологии под руководством Л.Н.Денисова (2006) выполнено открытое рандомизированное контролируемое и открытое многоцентровое клиническое испытание препарата «Артровит» у больных с первичным остеоартритом. Больные принимали «Артровит» в дозе 20 капель 2 раза в день в течение 6 недель (в открытом рандомизируемом исследовании) и до 3 месяцев (в открытом многоцентровом клиническом испытании). Анализ результатов исследования позволил авторам сделать следующие выводы:

- «Артровит» обладает определенным аналгезирующим и противовоспалительным эффектом, что подтвердилось положительной динамикой болевого синдрома, признаков синовиита, улучшением функции суставов;
- «Артровит» следует рекомендовать больным остеоартритом, имеющим НПВП-индуцированную гастропатию и другие побочные эффекты НПВП, а также страдающим сопутствующими заболеваниями органов пищеварения и кровообращения;
- включение в лечебную программу «Артровита» позволяет в 41,3% случаев снизить дозу применяемых НПВП;
- эффективность и хорошая переносимость «Артровита» позволяют включать его в комплексную терапию больных остеоартритом.

Заканчивая обсуждение фитотерапии остеоартрита, приводим фрагмент из Российских рекомендаций «Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов» (2006), посвященных этому разделу лечения больных:

- для улучшения функции суставов при остеоартрите возможно назначение внутрь экстракта коры ивы (уровень доказательности С):
- для кратковременного уменьшения боли при остеоартрите коленного сустава может быть использована аппликация листьев крапивы двудомной (уровень доказательности С);
- при остеоартрите экстракт коры ивы при приеме внутрь уменьшает боль в суставах и степень ограничения функции сравнимо с НПВП, но

https://t.me/medknigi

переносится лучше, чем НПВП (уровень доказательности С);
- местное применение листьев крапивы двудомной уменьшает боль в суставах, но не влияет на степень ограничения функции и потребность в НПВП и аналгетиках (уровень доказательности С).

Медикаментозная терапия

Лечение препаратами, оказывающими симптомомодифицирующее действие

Симптомомодифицирующие средства являются незаменимой группой лекарственных препаратов в лечении остеоартрита, потому что они значительно уменьшают или даже полностью купируют боли в суставах и проявления вторичного воспаления (реактивного синовиита). Эту группу препаратов называют также симптоматическими лекарственными средствами быстрого действия.

Симптомомодифицирующие средства быстрого действия можно подразделить на следующие подгруппы.

1. Парацетамол.
2. Традиционные НПВП (неселективные ингибиторы циклооксигеназы) и НПВП — селективные ингибиторы циклооксигеназы-2.
3. Центральные аналгетики.
4. Применение танезумаба.
5. Мази, гели, кремы на основе НПВП.
6. Внутрисуставное и периартикулярное введение глюкокортикостероидных препаратов.
7. Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты.
8. Внутрисуставное введение других лекарственных средств.
9. Применение артрофона.

Применение парацетамола

Ацетаминофен (парацетамол) — метаболит фенацетина, обладающий аналгетическим эффектом. Парацетамол является одним из основных препаратов для купирования боли легкой и средней степени тяжести. Препарат можно в определенной степени отнести также и к нестероидным противовоспалительным средствам, однако противовоспалительный эффект его невелик и уступает аналгетическому.

Парацетамол обладает следующими механизмами действия:
- ингибирование действия циклооксигеназы-3 (ЦОГ-3 экспрессируется преимущественно в коре головного мозга, в сердце, аорте; предполагается существование двух форм ЦОГ-3 — конститутивной и индуцибельной. Индуцибельная форма ЦОГ-3 появляется в патологических условиях и играет роль в развитии лихорадочной реакции и болевого синдрома. Блокируя ЦОГ-3, парацетамол уменьшает боль и купирует лихорадку);
- нарушение проведения болевых экстра- и проприоцептивных импульсов и повышение порога возбудимости таламических центров боли и терморегуляции;
- уменьшение синтеза брадикинина, эндоперекисей, свободных радикалов, что способствует проявлению аналгетического эффекта;
- слабо выраженное неселективное ингибирующее воздействие на ЦОГ-2, ЦОГ-1 и продукцию провоспалительных простагландинов, что объясняет слабо выраженное противовоспалительное действие.

Учитывая указанные механизмы действия, парацетамол применяется преимущественно в качестве обезболивающего и жаропонижающего средства.

Отношение к назначению парацетамола при остеоартрите в Российских рекомендациях «Остеоартрит: диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов» (2006) сформулировано следующим образом: при слабой или средней интенсивности боли в суставах лечение рекомендуется начинать с парацетамола в суточной дозе до 4 г. Парацетамол также предпочтителен в случаях, когда необходим длительный прием аналгетика (уровень доказательности А).

В клинических рекомендациях ассоциации ревматологов России «Ревматология» (2010) не рекомендовалось превышать дозу парацетамола >2 г/сут.

Клиническими исследованиями установлено, что при слабой или умеренной боли при остеоартрите парацетамол эффективнее плацебо и одинаково эффективен по сравнению с НПВП. При боли в суставах средней интенсивности и сильной при остеоартрите НПВП более эффективны, чем парацетамол; при этом их прием в течение 12 недель столь же безопасен, как и прием парацетамола (уровень доказательности А). При длительном приеме (2 года и более) парацетамол в рекомендуемых дозах безопаснее, чем НПВП (уровень доказательности А).

Парацетамол принимают внутрь по 0,5- 1 г до 4 раз в сутки, обычно после еды, запивая 1 стаканом воды. Максимальная суточная доза 4 г,

https://t.me/medknigi

кратность приема – минимум через 4 часа.

Возможные побочные эффекты парацетамола:

- небольшое повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови, но без развития желтухи, после отмены парацетамола активность аминотрансфераз нормализуется;
- головокружение, нарушение ориентации, возбуждение (эти симптомы наблюдаются при употреблении парацетамола в больших дозах);
- нефротоксичность, развитие острого интерстициального нефрита (наблюдается очень редко, лишь при длительном применении чрезмерных доз препарата);
- тошнота, рвота, боли в животе, диарея – редкие симптомы, но их появление требует уточнения состояния печени, так как эти проявления могут указывать на гепатотоксичность. Следует отметить, что тяжелый токсический гепатит с желтухой, интоксикацией, нарушением сознания развивается редко и при значительной передозировке парацетамола. В качестве антидота в этом случае следует применять ацетилцистеин (см. 3 том руководства «Лечение заболеваний печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы», глава «Лечение острой печеночной недостаточности»);
- очень редко бывает гемолитическая анемия, метгемоглобинемия.

Противопоказания к применению парацетамола:

- индивидуальная гиперчувствительность;
- беременность и период лактации (применение с осторожностью допустимо в этих ситуациях только в случае крайней необходимости);
- выраженное нарушение функции печени и почек;
- дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гемолитическая анемия;
- аспириновая бронхиальная астма, «аспириновая триада».

Опасность гастропатии и желудочно-кишечного кровотечения при лечении парацетамолом очень мала и несравненно ниже НПВП. Пожилым людям целесообразно рекомендовать более низкие дозы парацетамола (например, 250 мг 4 раза в день).

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

НПВП широко применяются в лечении остеоартрита, потому что сочетают противовоспалительный и болеутоляющий эффекты. Подробно о механизме действия на циклооксигеназу-1 и -2, побочных эффектах НПВП и их профилактике см. подробно в главе «Лечение ревматоидного артрита». В данной же главе НПВП упоминаются лишь применительно к проблеме лечения больных остеоартритом.

Показания для применения НПВП при остеоартрите

В клинических рекомендациях ассоциации ревматологов России «Применение нестероидных противовоспалительных препаратов» (2006) указывается, что показаниями для назначения НПВП при остеоартрите являются купирование болей, скованности и экссудативных (т.е. воспалительных) явлений в суставах.

Более аргументированными и детализированными являются показания к НПВП, сформулированные в клинических рекомендациях ассоциации ревматологов России «Остеоартрит: диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов» (2006):

- при остеоартрите НПВП в минимальной эффективной дозе назначаются на короткий срок (не более 1 месяца) дополнительно к парацетамолу или вместо него лицам, не давшим адекватного ответа на терапию парацетамолом (уровень доказательности А). При сильной боли в суставах лечение начинают сразу с НПВП (уровень доказательности А), в этой ситуации НПВП – средства первого выбора. Установлено, что НПВП более эффективно, чем плацебо или парацетамол, уменьшают боль в коленных и тазобедренных суставах, но не влияют на улучшение функции суставов. Разумеется, не стоит увеличивать суточную дозу НПВП выше максимально рекомендованной, так как при этом увеличивается риск желудочно-кишечных осложнений;
- назначение НПВП для длительного приема должно проводиться с учетом индивидуальной оценки соотношения «польза-риск» (уровень доказательности А). Разумеется, чем длительнее прием НПВП, особенно в больших дозах, тем больше риск опасных осложнений. В рекомендациях «Остеоартрит» (2006) имеется важное для практического врача указание: «для большинства НПВП риск развития желудочно-кишечных осложнений максимален к 50-му дню приема, а при лечении индометацином – уже к 7 дню». Все-таки более целесообразно избегать длительного использования НПВП и применять их по мере надобности короткими курсами по 5-7 дней при острой боли или синовите.

Механизм действия

Основным механизмом противовоспалительного действия НПВП является подавление активности циклооксигеназы – фермента, под влиянием которого происходит превращение арахидоновой кислоты в простагландины простациклин, тромбоксан. Существуют 3 изоформы циклооксигеназы: ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3. Особенно большое значение имеет характер влияния НПВП на активность ЦОГ-2 и ЦОГ-1. Как известно, ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей (желудочно-кишечном тракте, почках, тромбоцитах, эндотелии), рассматривается как «конститутивный», «структурный» фермент, регулирующий физиологические, жизненно необходимые функции простагландинов (в частности, защитную функцию слизистой оболочки гастродуоденальной зоны).

ЦОГ-2 в норме присутствует в небольших количествах только в головном мозге, почках, костях, репродуктивной системе женщин и играет значительную роль в функционировании этих органов – «конститутивная» («конституциональная») форма ЦОГ-2. Однако наибольшее значение в патологии имеет индуцибельная форма ЦОГ-2, которая экспрессируется в воспаленных тканях под влиянием провоспалительных цитокинов и медиаторов. В свою очередь под влиянием ЦОГ-2 из арахидоновой кислоты синтезируются провоспалительные простагландины, вызывающие и поддерживающие воспалительные реакции.

Таким образом, основным механизмом противовоспалительного действия НПВП является их способность ингибировать изофермент ЦОГ-2, экспрессированный в воспаленных тканях. Одновременно при этом проявляются обезболивающий и жаропонижающий эффекты.

Классификация и применение НПВС

В зависимости от избирательности (селективности) действия в отношении изоферментов ЦОГ нестероидные противовоспалительные препараты подразделяются следующим образом:

а) селективные ингибиторы ЦОГ-1
- низкие дозы аспирина (50-160 мг)

б) неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2
- большинство известных НПВП

в) преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2
- мелоксикам (мовалис)
- нимесулид, нимесил
- ацеклофенак (аэртал)
- этодолак
- набуметон

г) специфические высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2
- целекоксиб (целебрекс)
- рофекоксиб
- этерококсиб (аркоксия).

Следует отметить, что низкие дозы аспирина блокируют ЦОГ-1-зависимую агрегацию тромбоцитов, но не проявляют при этом противовоспалительного эффекта.

Селективные и высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2, в отличие от неселективных, в значительно меньшей мере проявляют побочные эффекты, в частности, гастроцитотоксическое влияние, в связи с тем что практически не ингибируют активность конститутивной (конституциональной) ЦОГ-1 и, следовательно, не нарушают синтез простагландинов, оказывающих защитное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, ацеклофенак, этодолак, набуметон) и специфические высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) показаны, прежде всего, больным, имеющим факторы риска развития гастродуоденальной патологии. Таковыми факторами риска являются (уровень доказательности А):
- возраст 65 лет и старше;
- наличие ОА коленных или тазобедренных суставов;
- наличие в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений, язвенных перфораций или пилоростенозов;
- длительный прием больших доз глюкокортикоидов;
- наличие в настоящее время заболевания, осложнившегося кровотечением;
- прием антикоагулянтов и аспирина;
- документированная непереносимость традиционных НПВП;
- наличие у пациента одновременно нескольких хронических заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, болезни почек, сахарный диабет);
- курение;
- регулярное употребление алкоголя.

С целью профилактики желудочно-кишечных осложнений у больных с перечисленными факторами риска целесообразно не только применять селективные и высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы – целекоксиб, целебрекс), но и назначать ингибиторы протонной помпы.

Как указывалось ранее в главе «Лечение ревматоидного артрита», при лечении коксибами

https://t.me/medknigi

возможно увеличение риска сердечно-сосудистых катастроф, что объясняется снижением синтеза простагландина простациклина (обладает антиагрегантным и вазодилатирующим эффектом) вследствие ингибирования ЦОГ-2 (синтез простациклина является ЦОГ-2-зависимым процессом).

В клинических российских рекомендациях «Остеоартрит» (2006) называются следующие факторы риска сердечно-сосудистых катастроф при приеме коксибов:

- артериальная гипертензия;
- гипертрофия левого желудочка;
- ИБС и другие проявления атеросклероза;
- атерогенные дислипопротеинемии;
- сахарный диабет;
- хроническая сердечная недостаточность;
- курение;
- указания в анамнезе на сердечно-сосудистые катастрофы у лиц репродуктивного возраста.

Профилактика сердечно-сосудистых катастроф при лечении коксибами, в частности, назначение аспирина, изложена в главе «Лечение ревматоидного артрита».

В российских клинических рекомендациях «Остеоартрит» (2006) сообщается, что специфический ингибитор ЦОГ-2 вальдекоксиб имеет лучшую желудочно-кишечную переносимость и безопасность по сравнению с неселективными НПВП и, в отличие от рофекоксиба и целекоксиба, не повышает риск тромботических сосудистых осложнений по сравнению с плацебо и неселективными НПВП (уровень доказательности А).

При лечении остеоартрита НПВП необходимо учитывать также влияние препарата на состояние внутрисуставного хряща. К сожалению, этот вопрос окончательно не изучен. В литературе имеются сообщения (Ding, 2002; Reijman и соавт., 2005) о том, что индометацин, диклофенак могут ускорять прогрессирование остеоартроза коленно-

Таблица 71.13. Основные НПВП, применяемые при остеоартрите, и их влияние на суставной хрящ

Препарат	Суточная доза, мг	Кратность приема в день	Влияние на хрящ
Диклофенак (вольтарен, ортофен, диклоберл)	75-150	1-3	Нейтральное, по некоторым данным отрицательное (особенно при длительном применении)
Паноксен (диклофенак 50 мг + парацетамол 500 мг)	3 табл.	3	Нейтральное
Ибупрофен (бруфен)	1200-1600	3-4	Отрицательное
Напроксен	250-750	1-2	Отрицательное
Кетопрофен	100-300	2-3	
Пироксикам	10-20	1	Нейтральное
Ксефокам (анальгетич. эффект = 20 мг морфина)	16	2-3 (по 4 мг 3 раза в день или по 8 мг 2 раза в день)	–
Индометацин	75	3	Отрицательное
Нимесулид	200	2	Положительное
Нимулид-ЛТ (лингв. табл.)	300	2-3	Положительное
Нимесил	200	2	Положительное
Ацеклофенак	300	3	Положительное
Мелоксикам (мовалис)	7,5-15	1-2	Положительное
Целекоксиб (целебрекс)	200	2	Нейтральное, in vitro – положительное
Диклофенак + мизопростол	2 табл.	2	Положительное за счет мизопростола
Дексалгин (декскетопрофен трометамол)	50-75 мг	2-3 раза в день по 25 мг в таблетках	

го и тазобедренного суставов, вероятно, оказывая отрицательное воздействие на морфологию внутрисуставного хряща. Наряду с этим сообщается, что длительный прием мелоксикама способен замедлить прогрессирование деструкции суставного хряща при остеоартрите коленного сустава.

В **табл. 71.13** представлены основные нестероидные противовоспалительные средства, применяемые для лечения остеоартрита, и их влияние на суставной хрящ.

Следует отметить, что аналгетический эффект наиболее выражен у дексалгина и кетонала (кетопрофена).

Применение центральных аналгетиков

К центральным аналгетикам, применяемым в ревматологии, чаще всего относят трамадол. В различных зарубежных публикациях в качестве центрального аналгетика упоминается также кодеин. Среди отечественных ревматологов применение кодеина как аналгетика широкого применения не получило в связи с частым развитием к нему пристрастия.

Известно, что ВОЗ предложила следующие этапы управления болью:

- слабая боль – ацетомифен (парацетамол) или селективные ингибиторы ЦОГ-2;
- умеренная боль – ингибиторы ЦОГ-2 или неселективные НПВП, трамадол;
- сильная боль – НПВП или ингибиторы ЦОГ-2, трамадол, опиоиды (США).

Трамадола гидрохлорид (трамал, трамадол) является синтетическим аналгетиком центрального действия последнего поколения, относится к аналгетикам средней силы. Многие причисляют его к наркотическим аналгетикам.

Трамадол имеет двойной уникальный механизм действия:

- часть молекул активирует противоболевые мю-опиоидные рецепторы в центральной нервной системе, но сродство трамадола к этим рецепторам в 6 тысяч раз слабее, чем у морфина;
- вторая часть молекул трамадола активирует одновременно неопиоидные противоболевые системы – ингибирует обратный захват серотонина или норадреналина в нервных синапсах, что угнетает передачу болевых импульсов на спинальном уровне.

Кроме того, трамадол обладает противокашлевым действием.

Важное практическое значение имеет низкая аффинность трамадола к опиоидным рецепторам. Именно это обстоятельство объясняет тот факт, что в рекомендуемых терапевтических дозах трамадол не вызывает угнетения дыхания, снижения артериального давления, нарушений моторики желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей, практически не вызывает развития зависимости при длительном применении.

Трамадол выпускается в следующих формах: капсулы по 50 мг, капли (20 капель = 50 мг), свечи (100 мг препарата в 1 свече), таблетки продленного действия (100, 150, 200 мг), ампулы с содержанием в них препарата по 50 и 100 мг.

В информационном письме Института ревматологии РАМН «Аналгетик центрального действия трамадола гидрохлорид (Трамал)» (2003) приводятся следующие показания к препарату в ревматологии: боль средней интенсивности или сильная, когда НПВП недостаточно эффективны, в частности:

- при обострении болевого синдрома на фоне приема НПВП, когда увеличение дозы последних нежелательно (гастропатии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки);
- у больных, получающих глюкокортикоиды, так как применение трамадола не увеличивает риск развития серьезных желудочно-кишечных расстройств;
- при осложнениях специфического лечения – переломы костей на фоне остеопороза, развитие асептических некрозов костей;
- при усилении болей на фоне развития системных поражений – полинейропатии, васкулитов и др. сосудистых расстройств, сопровождающихся «ишемической» болью;
- при присоединении сопутствующих заболеваний (herpes zoster);
- при непереносимости НПВП;
- при временной необходимости усилить аналгетическую терапию.

Эти общие показания к назначению трамадола в ревматологии целесообразно учесть потому, что больные ОА могут иметь сопутствующие заболевания, требующие назначения трамадола в связи с интенсивным болевым синдромом.

Применительно к ОА *показания к назначению центральных аналгетиков* (слабых опиоидных аналгетиков трамадола и кодеина) сформулированы следующим образом в клинических российских рекомендациях «Остеоартрит: диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов» (2006):

- при неэффективности максимальных разрешенных доз НПВП и отсутствии противопоказаний пациенту с остеоартритом можно назначать трамадол в суточной дозе от 200 до 300 мг (уровень доказательности А);
- оптимальным является назначение трамадола

https://t.me/medknigi

или комбинаций трамадола или кодеина с парацетамолом на срок не более 1 недели (уровень доказательности С). Длительность применения трамадола в пределах 1 недели является наиболее безопасной с точки зрения развития толерантности и зависимости.

Если в анамнезе больного ОА имеются указания на зависимость от алкоголя, наркотиков, судорожные припадки, зависимость от каких-либо других психотропных препаратов или лекарств, влияющих на обмен серотонина, то применять трамадол нельзя.

Методика применения трамадола: начальная доза препарата 50 мг; суточная доза колеблется от 50 до 300 мг в более тяжелых случаях.

Принципы дозирования трамадола представлены в **табл. 71.14**.

При необходимости суточная доза медленно (в течение 2-3 дней) титруется (увеличивается). В первый день лечения суточная доза составляет обычно 100 мг, со второго дня можно начать прием капсул по 50 мг 3-4 раза в сутки, с третьего дня можно назначить более высокую дозу, необходимую для адекватного купирования боли. Суточная доза не должна превышать 300 мг (некоторые авторы допускают максимальную суточную дозу 400 мг). Удобной формой применения трамадола является ретардная форма, принимаемая всего лишь 2 раза в сутки.

Как указывалось выше, трамадол можно комбинировать с парацетамолом, традиционными НПВП, селективными и высокоселективными ингибиторами ЦОГ-2 (коксибами). После прекращения лечения трамадолом не развивается синдрома отмены.

В Российской Федерации трамадол входит в список сильнодействующих лекарственных средств.

Переносимость трамадола хорошая, однако в редких случаях возможны следующие побочные эффекты:

- головокружение;
- тошнота, рвота;
- снижение аппетита;
- сухость во рту;
- запор;
- выраженная заторможенность;
- сонливость.

Как правило, побочные эффекты нерезко выражены, могут самостоятельно проходить в последующие дни и большей частью не требуют отмены препарата. Однако у некоторых больных препарат приходится отменить, главным образом из-за тошноты и головокружения.

Можно применить комбинированный препарат залдиар, в состав которого входит трамадол – 37,5 мг и парацетамол 325 мг. Препарат применяется по 1-2 таблетки до 4 раз в день (интервалы между приемами 6 ч). Максимальная суточная доза 8 таблеток.

Применение танезумаба

Новым направлением в лечении остеоартрита коленных суставов, которое начало разрабатываться в последние годы, является применение танезумаба. Известно, что увеличение экспрессии фактора роста нервов в поврежденной или воспаленной ткани ассоциируется с усилением боли. Танезумаб является человеческим моноклональным антителом, которое связывает и ингибирует фактор роста нервов, ответственный за чувство боли (Nancy E. и соавт., 2012).

В исследовании N.F.Lane, T.J.Schnitzer, C.A.Birbara и соавт. (2010) показано, что лечение больных гонартрозом танезумабом приводило к уменьшению боли в суставе и улучшению его функции.

Применение мазей, гелей, кремов на основе НПВП

Местное использование НПВП в области пораженных суставов в виде гелей, мазей, кремов заслуживает внимания в связи с достаточной

Таблица 71.14. Принципы дозирования трамадола

Разовая доза	Интервал между приемами
1-2 капсулы (по 50 мг)	4-6 часов
20-40 капель	4-6 часов
1 свеча (100 мг)	4-6 часов
1 ретард-таблетка (100, 150, 200 мг)	12 часов
1 или 2 ампулы (50 или 100 мг)	4-6 часов

https://t.me/medknigi

эффективностью, хорошей переносимостью и отсутствием тех побочных эффектов, которые наблюдаются при приеме препаратов внутрь. Перечень этих препаратов в настоящее время очень широк. Назовем лишь некоторые наружные формы НПВП:

- диклофенак в виде 1%- и 5%-ного геля и в виде 1% мази;
- ортофен в виде 2% мази;
- долгит – ибупрофен в виде 5% крема;
- индометацин в виде 1%, 5% и 10% геля;
- кетонал – кетопрофен в виде 5% крема;
- фастум-гель – кетопрофен в виде 2,5% геля;
- финалгель – пироксикам в виде 0,5% геля;
- флугамин – флурбипрофен в виде 5% геля;
- диприлиф – комбинированный гель, содержащий ибупрофен и ментол.

Нестероидные противовоспалительные препараты в формах для местного применения (мази, гели, кремы) наносятся тонким слоем на кожу в области пораженного болезненного сустава 3-4 раза в день и втираются легкими движениями до полного всасывания препарата. НПВП в виде мазей и гелей оказывают местное противовоспалительное, противоотечное, болеутоляющее действие, подавляют продукцию медиаторов воспаления. Болевой синдром ослабевает, увеличивается объем движений в суставах, уменьшается припухлость в области суставов.

Местное применение НПВП в виде мазей, гелей, кремов противопоказано при наличии дерматозов, экземы, инфицированных ссадин и ран, индивидуальной гиперчувствительности кожи.

В современных научных исследованиях, посвященных местному применению НПВП при остеоартритах, подчеркивается их эффективность и хорошая переносимость. Принято считать, что трансдермальные формы НПВП при остеоартрите показаны в следующих ситуациях:

- наличие суставного болевого синдрома, не контролируемого приемом парацетамола;
- нежелание пациента принимать НПВП внутрь или невозможность принимать эти препараты в связи с противопоказаниями к ним при наличии выраженных суставных болей.

Кроме того, можно обсуждать и такое показание, как недостаточная эффективность НПВП в оптимальных дозах, в этом случае трансдермальное применение НПВП на фоне перорального приема может привести к купированию болевого суставного синдрома. В некоторых случаях трансдермальное применение НПВП позволяет уменьшить дозу НПВП, принимаемых внутрь. Конечно, эффективность трансдермальных форм НПВП довольно индивидуальна, однако имеются сообщения о том, что наименее эффективно трансдермальное применение индометацина, эффективность остальных препаратов для накожного применения вполне сопоставима. При остеоартрозе тазобедренного сустава накожное применение НПВП считается нецелесообразным.

Продолжительность применения трансдермальных форм точно и однозначно не определена. В рекомендациях ассоциации ревматологов России «Остеоартрит» (2006) предлагается применять трансдермальные (локальные) формы НПВП на срок до 2 недель. Наряду с этим сообщается о том, что при использовании в течение 12 недель трансдермальной формы диклофенака повышается риск желудочно-кишечных кровотечений.

Местное (трансдермальное) применение других средств с целью уменьшения суставного болевого синдрома

В литературе приводятся данные различных исследований, согласно которым при остеоартрите коленных суставов вместе с парацетамолом или НПВП либо вместо них можно местно применять *капсицин*, экстракт соединений красного перца. Он эффективно уменьшает боль в области коленных суставов при остеоартрите, хорошо переносится, не вызывает системных побочных эффектов.

Можно воспользоваться *линиментом капсин*, который имеет следующий состав: метилсалицилат 1 часть, масло белены и настойка стручкового перца по 2 части, выпускается во флаконах по 50 мл и 100 мл. Таким образом, в состав капсина входят основные действующие вещества стручкового перца. Капсин обладает местным болеутоляющим и противовоспалительным эффектом. Линимент наносится на область пораженного сустава тонким слоем и оставляется на 30-40 минут.

Активные вещества перца входят также в состав *масляного согревающего бальзама «Артро-актив»*.

Бальзам (тубы 20 г) содержит:

- экстракт босвеллии (ладана) 20%,
- капсицин 0,05%.

Бальзам оказывает болеутоляющее противовоспалительное действие, уменьшает припухлость и отек пораженного сустава, улучшает его подвижность и функцию. Эти эффекты обусловлены тем, что экстракт босвеллии (ладана) блокирует продукцию лейкотриенов (они участвуют в развитии воспаления в суставе), а капсицин ингибирует образование нейропептида Р (он вызывает отек и сильные боли в суставе).

Масляный согревающий бальзам «Артро-актив»

https://t.me/medknigi

применяется следующим образом: 2 раза в день небольшое количество бальзама наносят равномерным слоем на кожу в области пораженных суставов, дают впитаться в течение 2-3 минут. После нанесения бальзама необходимо тщательно вымыть руки. Курс лечения 2-3 недели до купирования боли и отека в области больного сустава.

Следует соблюдать осторожность при наличии указаний в анамнезе на склонность к частым аллергическим кожным реакциям.

Широкое распространение получили *мазь и гель хондроксида*. 100 г мази или геля содержат 5 г хондроитина сульфата, в состав мази и геля входит также диметилсульфоксид. Способ применения мази и геля при остеоартрите следующий: на кожу в области пораженного сустава наносят тонкий слой мази или геля и втирают в кожу 2-3 минуты, до полного впитывания, 2-3 раза в сутки в течение 4-8 недель. Изучение эффективности применения хондроксида производилось в институте ревматологии РАМН, констатировано снижение боли в суставах при движении и в покое, уменьшение местной припухлости суставов, увеличение их подвижности.

Хондроксид обладает противовоспалительным эффектом. Кроме того, предполагается, что, всасываясь через кожу и поступая в последующем в суставные ткани, хондроитина сульфат проявляет в определенной степени хондропротективный эффект, что было подтверждено в экспериментальных исследованиях на животных (И.В.Мухина, 2003).

В народной медицине популярно *желчно-перцово-камфорная аппликация*:

250 г медицинской желчи смешивают со 160 г камфорного спирта и добавляют 2-3 стручка измельченного горького перца. Полученную смесь держат в закрытой темной бутыли 7 дней. После этого срока можно делать компрессы на больной сустав длительностью от 2 до 6 ч (при хорошей переносимости). Курс лечения — 5-10 процедур.

Ранее широко применялись *аппликации с диметилсульфоксидом* (димексидом) на больной сустав. Предполагался противовоспалительный и болеутоляющий эффект этого вещества. Димексид способствует также проникновению в околосуставные ткани других лекарственных веществ, например, аналгетиков (аналгина, новокаина), нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако исследования, выполненные в последние годы с позиций доказательной медицины, показали, что влияние диметилсульфоксида (димексида) на боль и функцию суставов при остеоартрите коленных суставов не отличалось от плацебо. В связи с отсутствием эффекта в настоящее время местное применение диметилсульфоксида при остеоартрите коленных суставов не рекомендуется.

В последние годы для уменьшения суставного болевого синдрома и с противовоспалительной целью стали местно, на область суставов, применять жидкость «Кармолис».

Внутрисуставное введение лекарственных средств

Внутрисуставное и периартикулярное введение глюкокортикостероидных препаратов

Системное лечение глюкокортикостероидами при остеоартрите не показано. Внутрисуставное, а иногда периартикулярное введение глюкокортикостероидных препаратов оказывает выраженный противовоспалительный, хотя и временный, симптоматический эффект. Обезболивающее действие глюкокортикостероидов наступает быстро, уже в течение нескольких часов после внутрисуставной инъекции.

В настоящее время показанием для внутрисуставного введения глюкокортикостероидов при остеоартрите является наличие синовиита и выраженного болевого синдрома в области пораженного сустава при неэффективности или недостаточности эффекта НПВП и других инновационных методов лечения.

Принципиально вводить глюкокортикостероиды по вышеизложенным показаниям можно в любые пораженные суставы, однако обычно в большинстве рекомендаций предлагается введение только в коленные суставы.

В рекомендациях экспертов EULAR (2005) по ведению больных с ОА тазобедренных суставов (далее они будут представлены подробнее) указывается, что внутрисуставные инъекции кортикостероидов в тазобедренный сустав (выполняемые под ультразвуковым или рентгенологическим контролем) могут быть рассмотрены у пациентов с обострением, которые не отвечают на аналгетики или НПВП. Однако, учитывая технические сложности пункции тазобедренного сустава и возможность развития асептического некроза головки бедренной кости и прогрессирования изменений внутрисуставного хряща под влиянием глюкокортикоидов, отношение к введению этих препаратов в тазобедренный сустав очень сдержанное, и большинство специалистов относится к этому методу лечения при коксартрозе отрицательно.

Таким образом, глюкокортикостероиды вво-

https://t.me/medknigi

дятся по показаниям обычно в коленный сустав. Перед внутрисуставной инъекцией необходимо убедиться в отсутствии признаков гемартроза и внутрисуставной инфекции. Для этого необходимо произвести лабораторное исследование полученной суставной жидкости (клеточный состав, количество лейкоцитов, эритроцитов, изучение кристаллов, окраска мазков по Граму и их микроскопия, посев). Наличие эритроцитов в жидкости, особенно в большом количестве, указывает на гемартроз, количество лейкоцитов ≥ 50 000/мм^3 свидетельствует о внутрисуставной инфекции.

Лучшими современными глюкокортикостероидными препаратами для внутрисуставного введения являются триамцинолона ацетонид (кеналог) и дипроспан.

Триамцинолона ацетонид (кеналог) выпускается в виде суспензий для инъекций в ампулах по 1 мл; в 1 ампуле содержится 10 или 40 мг фторированного синтетического глюкокортикостероида триамцинолона ацетата. Кеналог вводится в коленные суставы в дозе 40 мг.

Дипроспан – выпускается в виде раствора для инъекций в ампулах по 1 мл. В 1 мл содержится 2 мг быстродействующего бетаметазона динатрия фосфата и 5 мг медленно действующего бетаметазона дипропионата. Препарат не вводится внутривенно, вводится в коленные суставы в дозе 1 мл. Дипроспан обеспечивает быстро наступающий (в тот же день) и долго продолжающийся (в течение 17-20 дней) противовоспалительный и обезболивающий эффект.

Характерной особенностью дипроспана является особенно малая величина его кристаллов, что позволяет избежать развития или усиления местной воспалительной реакции в виде мелкокристаллического артрита и атрофии кожи и подкожной клетчатки.

Частота введений глюкокортикоидных препаратов в полость одного и того же сустава не более 2 раз в год, более частое введение способствует прогрессированию деструкции внутрисуставного хряща.

Эффективность введенных в сустав глюкокортикостероидов в купировании синовиита велика и обычно одного введения достаточно. Профессор Н.В.Чичасова (2005) указывает, что отсутствие эффекта при однократном введении глюкокортикостероидов в сустав является противопоказанием для дальнейших внутрисуставных инъекций препарата у больных остеоартритом.

Противопоказания к внутрисуставному введению глюкокортикостероидов:

- инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе или околосуставных тканях;
- отсутствие признаков синовиита, воспалительных изменений в суставе;
- асептический некроз формирующих сустав эпифизов костей, резко выраженный околосуставной остеопороз;
- патологическая кровоточивость (эндогенная или экзогенная, вызванная применением антиагрегантов, антикоагулянтов);
- наличие общего инфекционного заболевания, септического состояния;
- инфицирование кожи и подкожной клетчатки в области предполагаемой пункции сустава;
- наличие внутрисуставного перелома.

Иногда глюкокортикостероидные препараты приходится вводить периартикулярно. Как правило, в этом случае речь идет о бурситах, которые обычно являются самостоятельным патологическим процессом, а не следствием остеоартрита.

Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты

В последние годы широкое распространение получило лечение остеоартрита внутрисуставным введением препаратов гиалуроновой кислоты. Роль гиалуроновой кислоты в нормальном функционировании сустава заключается в следующем. Гиалуроновая кислота образует ось (основу) гигантской молекулы протеогликана, который вместе с коллагеном является основным биополимером суставного хряща. Таким образом, гиалуроновая кислота является важнейшим структурным компонентом протеогликана.

В линейной форме глюкуроновая кислота секретируется синовиальной оболочкой в полость сустава, где является основным видом макромолекул. Именно глюкуроновая кислота обусловливает характерные физические, вязкоэластические свойства синовиальной жидкости, позволяющие этой жидкости действовать как смазка и выступать в роли ударопоглотителя при движениях в суставе.

Гиалуроновая кислота постоянно присутствует на поверхности суставного хряща и синовиальной оболочки (формирует покрывающий слой, защищающий эти структуры от механических повреждений, свободных радикалов, медиаторов воспаления). Одновременно глюкуроновая кислота является компонентом, постоянно используемым хондроцитами в процессе синтеза протеогликанов суставного хряща.

Таким образом, гиалуроновая кислота играет жизненно важную роль в функционировании сустава. При остеоартрите имеет место снижение

https://t.me/medknigi

концентрации и укорочение молекул синовиальной глюкуроновой кислоты, что приводит к уменьшению вязкости синовиальной жидкости и снижению ее ударопоглощающих свойств. Кроме того, разрушается слой гиалуроновой кислоты на внутренней поверхности сустава, что делает хрящ и синовиальную оболочку незащищенными от механических повреждений и влияния факторов воспаления. Все это способствует постепенному разрушению хряща.

Экспериментальное подтверждение положительного хондропротекторного действия препаратов гиалуроновой кислоты было получено Yoshioka и соавт. (1997), Shimizu и соавт. (1998), которые показали, что введение гиалуроновой кислоты в травмированный сустав (экспериментальный остеоартрит коленного сустава у кролика) замедляет дегенеративный процесс в суставном хряще и уменьшает явления синовиита. Fukuda и соавт. (1997) показали в исследовании in vitro, что меченая флюоресцеином гиалуроновая кислота способна проникать в хрящевую ткань и стимулировать синтез в хряще эндогенных протеогликанов.

В настоящее время известны результаты многих клинических исследований (более 18 крупных плацебоконтролируемых слепых исследований), в которых убедительно показан симптом-модифицирующий (болеутоляющий) и структурно-модифицирующий (хондропротекторный) эффекты препаратов гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом.

Показания к внутрисуставному введению препаратов гиалуроновой кислоты (А.Г.Беленький, 2005):

- достоверный диагноз первичного или вторичного (посттравматического, после удаления мениска, на фоне ортопедических аномалий) остеоартрита коленного сустава;
- механический ритм боли (боль в коленном суставе возникает преимущественно при нагрузке и к концу дня);
- отсутствие признаков синовиита, в частности, отсутствие местной гипертермии и выпота в суставе;
- рентгенологическая стадия остеоартрита коленного сустава I-III.

В инструкциях к препаратам гиалуроновой кислоты, в частности, к остенилу, показания к их применению сформулированы следующим образом:

- боль и ограниченная подвижность при дегенеративных и травматических изменениях в коленном и других суставах.

Таким образом, резюмируя показания к внутрисуставному введению препаратов гиалуроновой кислоты, следует еще раз подчеркнуть, что гиалуроновая кислота применяется при первичных и вторичных (посттравматических и на фоне ортопедических аномалий) остеоартритах при наличии болевого синдрома (механический тип боли), особенно при недостаточном эффекте или плохой переносимости, при наличии противопоказаний к НПВП или при высоком риске НПВП-гастропатий, при этом должны отсутствовать признаки синовиита.

Препараты гиалуроновой кислоты вводят обычно в коленные и плечевые суставы, допускается введение и в мелкие суставы по вышеназванным показаниям (I запястно-пястный сустав, височно-нижнечелюстной сустав, hallux valgus), хотя делается это очень редко.

В настоящее время уже достаточно широко обсуждается возможность и эффективность лечения остеоартрита тазобедренного сустава внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты.

Впервые сообщение об успешном введении в тазобедренный сустав препаратов гиалуроновой кислоты под ультразвуковым контролем опубликовали Qvistgaard и соавт. (2001). В последующем были выполнены открытые многоцентровые исследования (Vad и соавт., 2003; Caglar-Yagei и соавт., 2005; Migliore и соавт., 2005) с включением больных коксартрозом II-III ст. по Kellgren-Lawrence средней и выраженной степени тяжести. В этих исследованиях показаны безопасность и эффективность введения препаратов гиалуроновой кислоты в тазобедренный сустав, особенно значительным было уменьшение выраженности боли по индексу WOMAC (Western Ontario и McMaster universities Osteoarthritis Questionary) и визуально-аналоговой шкале. Значительную положительную динамику претерпевал также индекс Лакена. Длительность положительного эффекта сохранялась до 12 месяцев (Migliore и соавт, 2005).

Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты способствует уменьшению и даже купированию болевого суставного синдрома (это наиболее заметный и значимый клинический эффект) и улучшению подвижности сустава, улучшению и нередко нормализации свойств синовиальной жидкости. Положительные результаты внутрисуставного применения гиалуроновой кислоты сохраняются в течение нескольких месяцев (обычно около 4-6 месяцев) после окончания курса лечения.

Препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения:

- *Остенил* — 1% раствор гиалуроната натрия в стерильном наполненном шприце 2 мл, молекулярная масса 1,2 МДа (известно, что

эффективен и способствует синтезу эндогенной гиалуроновой кислоты только гиалуронат, имеющий молекулярную массу в пределах 500 кДа-4 МДа).

- *GO-ON* – 1% раствор гиалуроната натрия 2,5 мл в готовом к употреблению шприце-тюбике; молекулярная масса – 1,4 МДа.
- *Хай-Флекс* (натрия гиалуронат) – готовый к применению стерильный раствор в шприцах (20 мг/2 мл), вводится внутрисуставно в 1-й, 8-й и 15-й дни.
- *Вискосил* – 0,5% раствор гиалуроната натрия, выпускается в виде одноразового стерильного пластикового контейнера объемом 10 мл. Этот препарат был разработан специально для замещения синовиальной жидкости после артроскопического вмешательства или промывания суставной полости (суставного лаважа). Вискосил вводится в полость сустава сразу после завершения артроскопической процедуры. Введение вискосила в полость сустава после артроскопического вмешательства ведет к быстрому уменьшению боли в суставе, улучшению подвижности в нем, к восстановлению защитного слоя гиалуроновой кислоты на поверхности суставного хряща и синовиальной мембраны.

Вискосил для лечения остеоартрита (вне процедуры артроскопии) не применяется.

Лечение остеоартрита остенилом

Остенил вводится в пораженный сустав в количестве 2 мл (20 мг гиалуроната натрия) 1 раз в неделю в течение 3-5 недель. Одновременно можно лечить несколько суставов. В зависимости от степени поражения сустава положительный эффект курса лечения из 5 внутрисуставных инъекций сохраняется не менее 6 месяцев. При необходимости можно назначить повторные курсы лечения. При наличии синовиита и выпота в суставе следует эвакуировать выпот, обеспечить суставу покой, применить на область сустава лед и/или сделать внутрисуставную инъекцию глюкокортикостероидного препарата. Через 2-3 дня после выполнения указанных мероприятий можно начинать лечение остенилом внутрисуставно.

Лечение остеоартрита препаратом GO-ON

Препарат GO-ON (1% раствор гиалуроната натрия) вводится в пораженный сустав в количестве 2,5 мл (25 мг) 1 раз в неделю 5 раз. Одновременно препарат можно вводить в несколько суставов. Эффект после курса 5-кратного введения может сохраняться до 6 месяцев и более. При необходимости можно проводить повторный курс лечения.

Побочные эффекты при лечении внутрисуставными инъекциями препаратов гиалуроновой кислоты наблюдаются редко, обычно это следующие нежелательные явления:

- преходящая боль в суставе после введения препарата;
- появление отека в области сустава и небольшого выпота в суставе;
- покраснение кожи в месте введения препарата, ощущение жжения, иногда появление кожной зудящей сыпи.

Обычно побочные эффекты исчезают самостоятельно. При выраженной боли в области пораженного сустава и появлении отечности после введения препарата целесообразно приложить лед на 5-10 минут, принять внутрь НПВП или трамадол.

Внутрисуставное введение других лекарственных препаратов

Излагаемые в этом разделе препараты для внутрисуставного введения не изучены с позиций доказательной медицины, имеются лишь отдельные сообщения об их клинической эффективности. В связи с этим решение о лечении больных остеоартритом этими лекарственными препаратами принимает врач с учетом своего собственного опыта.

Внутрисуставное введение адгелона

Адгелон – раствор гликопротеина в воде, выпускается в ампулах по 2 и 5 мл, предназначен для внутрисуставного введения. Относится к группе препаратов, именуемых стимуляторами регенерации тканей. Механизм положительного действия адгелона при остеоартрите:

- способность модулировать адгезионные взаимодействия клеток мезенхимального происхождения, к которым относится и суставной хрящ;
- ингибирование перекисного окисления липидов (активация перекисного окисления липидов и продукция при этом свободных радикалов и перекисных соединений оказывают повреждающее влияние на суставной хрящ);
- быстрое накопление массы молодых хрящевых клеток и их дифференцировка, что приводит к более быстрому образованию замещающей хрящевой ткани и восстановлению ровной суставной поверхности в области повреждения;
- уменьшение болевого суставного синдрома и улучшение функциональной способности сустава.

https://t.me/medknigi

Адгелон вводится в крупные суставы по 2 мл 2 раза в неделю. Курс лечения составляет 5-10 инъекций. Болевой синдром уменьшается после 2-3 инъекций адгелона.

Переносимость препарата хорошая.

Противопоказания к применению адгелона:

- индивидуальная гиперчувствительность и непереносимость;
- инфицированное поражение кожи и тканей в месте инъекции препарата.

Внутрисуставное введение орготеина

Орготеин (супероксиддисмутаза) — препарат главного фермента системы антиоксидантной защиты, активно подавляет процессы перекисного окисления липидов.

Препарат особенно показан при наличии реактивного синовиита в связи с выраженным противовоспалительным эффектом.

Орготеин вводится внутрисуставно по 0,004 г 1 раз в неделю в течение 6 недель. Эффект сохраняется 3 месяца.

Препарат активно применялся и изучался Керимовым З.А.

В 1978 г. А.А.Матулис и В.Василенкайтис предложили при остеоартрите вводить внутрисуставно искусственную синовиальную жидкость — 15% раствор поливинилпирролидона, в который можно добавлять гиалуроновую кислоту. В настоящее время этот метод лечения не применяется в связи с наличием высокоактивных препаратов гиалуроновой кислоты (см. выше).

Ранее для купирования выраженного болевого синдрома и синовиита при остеоартрите применяли внутрисуставное введение ингибиторов протеолитических ферментов трасилола (контрикала) по 25 000 ЕД 2-5 инъекций с интервалом в 2-3 дня. В настоящее время этот метод лечения почти не применяется.

Лечение остеоартрита циклофероном

Циклоферон является индуктором синтеза интерферона. Выпускается в ампулах по 2 мл 12,5% раствора. Механизм действия циклоферона при остеоартрите:

- повышение продукции α-, β-, γ-интерферонов лимфоцитами, макрофагами, эндотелиоцитами, хондроцитами;
- противовоспалительный эффект;
- улучшение метаболизма внутрисуставного хряща, торможение в нем дегенеративно-катаболических процессов.

Можно проводить лечение остеоартрита циклофероном по следующей схеме: 2 курса по 5 инъекций по 0,25 г (т.е. по 2 мл 12,5% раствора) с перерывом 10-14 дней, возможны повторные курсы по рекомендации врача.

Следует отметить, что препарат способен усилить эффект нестероидных противовоспалительных средств, кроме того, даже в виде монотерапии проявляет противовоспалительный эффект, уменьшает выраженность вторичного (реактивного) синовиита. Однако необходимо заметить, что структурно-модифицирующее, хондропротективное действие циклоферона окончательно не доказано, впечатляющих исследований по этому поводу нет. Широкого распространения лечение остеоартрита циклофероном не получило.

Применение артрофоона

Некоторые больные отмечают купирование болей при остеоартрите после приема артрофоона. Препарат артрофоон — это гомеопатические таблетки, содержащие ничтожно малые количества антител к человеческому фактору некроза опухоли-альфа (смесь гомеопатических разведений С12, С30 и С200). Основной механизм действия — способность снижать концентрацию фактора некроза опухоли-альфа и других провоспалительных цитокинов. Препарат способствует быстрейшему купированию боли и воспаления в пораженном суставе.

Препарат принимается по 1 таблетке под язык (держать под языком до полного растворения), при остром болевом синдроме можно принимать 4-8 раз в сутки, после купирования боли — 4 таблетки в сутки в качестве поддерживающей терапии. Курс лечения может продолжаться 3 месяца и дольше. Побочных эффектов и противопоказаний к приему артрофоона нет.

Лечение препаратами, оказывающими структурно-модифицирующее действие

В настоящее время существует концепция болезнь-модифицирующей терапии остеоартрита, согласно которой необходимо применять две группы лекарственных средств:

- симптом-модифицирующие средства быстрого действия, контролирующие симптомы болезни, прежде всего болевой суставной синдром и явления вторичного (реактивного) синовиита;
- структурно-модифицирующие средства медленного действия.

https://t.me/medknigi

Группа симптом-модифицирующих препаратов быстрого действия (некоторые называют эту группу лекарств симптоматическими препаратами быстрого действия) рассмотрена выше.

Структурно-модифицирующие лекарственные средства медленного действия (некоторые исследователи называют эти препараты симптоматическими лекарственными средствами медленного действия) способны улучшать функциональное состояние внутрисуставного хряща, уменьшать его деструкцию, приостанавливать прогрессирование остеоартроза (остеоартрита). Поэтому препараты этой группы называют еще хондропротекторами. Многие препараты, претендующие на звание хондропротекторов, прошли исследования в соответствии с требованиями доказательной медицины и смогли доказать способность действительно положительно влиять на метаболизм хряща, ослабляя катаболические реакции в нем и стимулируя анаболические. Следовательно, лекарственные средства, действительно являющиеся хондропротекторами, играют важнейшую роль в лечении остеоартрита, так как сдерживают дальнейшее прогрессирование болезни, способствуют сохранению функции сустава и, следовательно, помогают по возможности избежать эндопротезирования пораженных суставов.

Далеко не все препараты, заявленные как хондропротекторы (т.е. структурно-модифицирующие), изучены в плане влияния на внутрисуставной хрящ. Нередко исследователи ограничиваются лишь анализом клинической картины и ее изменений под влиянием того или другого лекарственного средства, причем нередко в оценке клинической динамики доминируют субъективные ощущения пациента. Между тем, для доказательства наличия структурно-модифицирующих свойств требуется оценка рентгенологических изменений с анализом степени сужения суставной щели после проведенного лечения.

В порядке уменьшения вариабельности результатов рентгенографические методы, используемые в испытаниях структурно-модифицирующих средств при ОА коленного сустава, располагаются следующим образом:

- рентгенография стоя со сгибанием колен 30°;
- рентгенография стоя со сгибанием колен 6°;
- рентгенография сустава под углом 6° с рентгеноскопическим подтверждением правильного рентгеноанатомического позиционирования;
- микрофокальная рентгенография с флуороскопическим позиционированием.

Лишь рентгенограммы, выполненные при нагрузке на колени (в положении стоя) отражают не только толщину хряща, но и его сжимаемость. Рентгенограммы, выполненные без нагрузки (сидя или лежа), не отражают истинной ширины суставной щели.

МРТ сустава — наиболее объективный метод визуализации хряща, выявляющий изменения, недоступные измерению на рентгенограммах.

Структурно-модифицирующие лекарственные средства или симптоматические лекарственные препараты медленного действия — SYSADOA (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, Lequesne и соавт., 1994) нередко обозначают как препараты базисной лекарственной терапии при остеоартрите. Основные механизмы действия являются общими для всей группы препаратов:

- уменьшают боли в суставах, проявляют умеренный противовоспалительный эффект;
- возможно, являются хондропротекторами;
- уменьшают синтез супероксидных радикалов и оксида азота;
- уменьшают цитокин-зависимое разрушение хряща и апоптоз хондроцитов;
- уменьшают синтез матриксных металлопротеиназ;
- увеличивают синтез протеогликанов, восстанавливают матрикс хряща;
- ингибируют фактор активации провоспалительных генов NF-kB, уменьшают экспрессию провоспалительных генов и синтез белков, разрушающих хрящ;
- уменьшают активность ЦОГ-2.

В настоящее время в фармацевтической сети имеется большое количество препаратов структурно-модифицирующих (симптоматических лекарственных препаратов медленного действия) для лечения остеоартрита (**табл. 71.15**), которые можно в зависимости от их состава подразделить на:

- препараты, содержащие глюкозамин;
- препараты, содержащие хондроитина сульфат;
- комбинированные препараты.

Препараты, содержащие хондроитина сульфат

Как известно, двумя наиболее важными компонентами межклеточного вещества, ответственными за исключительные адаптационные свойства суставного хряща, являются макромолекулы коллагена (преимущественно II типа) и протеогликаны. Более 90% протеогликанов хряща относятся к семейству аггреканов. Протеогликаны состоят из белкового ядра, соединенного с цепями хондроитина сульфата, кератан-сульфата и гиалуроновой кислоты. По своим биохимическим свойствам

https://t.me/medknigi

Таблица 71.15. Структурно-модифицирующие препараты (синоним – симптоматические лекарственные препараты медленного действия, SYSADOA) для лечения остеоартрита

Препарат	Состав	Производитель	Форма выпуска и дозы
Дона	Глюкозамина сульфат	Роттафарм Лтд, Ирландия	Раствор для внутримышечного введения, ампулы 400 мг/2 мл Порошок для приготовления раствора для приема внутрь, пакетики по 1,5 г
Эльбона	Глюкозамин	Эллара, Россия	Раствор для внутримышечного введения, ампулы 200 мг/мл 2 мл
Аминоартрин	Глюкозамин	Россия	Таблетки 300 мг
Глюкозамин	Глюкозамин	Россия	Таблетки 300 мг
Глюкозамина гидрохлорид	Глюкозамин	Россия	Таблетки 300 мг
Глюкозамина сульфат	Глюкозамин	США	Таблетки, покрытые оболочкой 750 мг
Стоп-артроз	Глюкозамина сульфат		Пакетики по 1,2 г
Структум	Хондроитина сульфат	Франция	Капсулы 250 мг, 500 мг
Хондроитин-Верте	Хондроитина сульфат	Россия	Капсулы 250 мг
Хондроитин-Ферейн	Хондроитина сульфат	Россия	Раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл
Хондроитин сульфат	Хондроитина сульфат	Эллара, Россия	Лиофилизат для приготовления раствора для в/м введения 100 мг
Хондролон	Хондроитина сульфат	Россия	Лиофилизат для приготовления раствора для в/м введения 100 мг
Хондроксид	Хондроитина сульфат	Россия	Таблетки 250 мг
Артра Хондроитин	Хондроитина сульфат	США	Капсулы 250 мг
Артра хондроитин 750	Хондроитина сульфат	США	Таблетки, покрытые оболочкой 0,75 г
Мукосат (атрон)	Хондроитина сульфат		10% раствор 2 мл в ампулах для в/м введения
Картилаг Витрум	Хондроитина сульфат	Unipharm	Таблетки по 750 мг
Артра	Хондроитина сульфат + глюкозамина гидрохлорид	США	Таблетки с пленочной оболочкой 500 мг + 500 мг
Терафлекс	Хондроитина сульфат + глюкозамина гидрохлорид	Сагмел, США	Капсулы 400 мг + 500 мг
Терафлекс Адванс	Хондроитина сульфат + глюкозамина гидрохлорид + ибупрофен	Сагмел, США	Капсулы 200 мг + 250 мг + 100 мг

https://t.me/medknigi

Таблица 71.15. Продолжение

Препарат	Состав	Производитель	Форма выпуска и дозы
Хондрозамин	Хондроитина сульфат + глюкозамина гидрохлорид	«Минскинтеркапс», Беларусь	Капсулы 200 мг + 250 мг
КОНДРОнова	Глюкозамина сульфат + хондроитина сульфат	Панацея, Индия	Капсулы 250 мг + 200 мг
Алфлутоп	Гликозаминогликаны, полипептиды, аминокислоты, микроэлементы	Румыния	Раствор для инъекций 10 мг/мл 1 мл
Пиаскледин 300	Экстракт масла авокада + экстракт масла сои	Франция	Капсулы 100 мг + 200 мг
Бора Бора	Фруктоборат + др. ингредиенты	Россия	Капсулы по 300 мг
Зинаксин	Экстракт корня имбиря + глюкозамина сульфат	«Ferrosan», Дания	Капсулы 170 мг + 500 мг

хондроитина сульфат является сульфатированным гликозаминогликаном (молекулярная масса 10-40 кД), состоящим из длинных неразветвленных полисахаридных цепей с повторяющимися остатками N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты. Молекула хондроитина сульфата сильно заряжена, обладает полианионными свойствами и играет существенную роль в поддержании гидратирования хряща (Hardigham, Fosang, 1992), т.е. способности задерживать воду.

Учитывая огромную роль хондроитина сульфата в функционировании суставного хряща, было предложено применять хондроитина сульфат для лечения остеоартрита.

Conte (1991), Conte и соавт. (1995) в фармакокинетических исследованиях показали, что после перорального приема меченого радиоактивным изотопом хондроитина сульфата около 12% адсорбируется в желудочно-кишечном тракте и затем накапливается в синовиальной жидкости.

Еще в 1984 г. Baici и Bradamante установили, что под влиянием хондроитина сульфата увеличивается содержание РНК в хондроцитах, и это коррелирует с повышением синтеза протеогликанов и коллагена.

Omara и соавт. (2006) доказали способность хондроитина сульфата подавлять развитие коллагенового артрита у мышей.

Вышеуказанные и многочисленные более поздние исследования подтвердили положительный эффект хондроитина сульфата при остеоартрите и позволили установить следующие механизмы его действия:

- восполняет дефицит хондроитина сульфата в суставном хряще, что увеличивает его устойчивость к повреждающим факторам;
- стимулирует функционирующие хондроциты в глубоких слоях внутрисуставного хряща при синтезе компонентов матрикса;
- ингибирует ферменты деградации в хрящевом матриксе – металлопротеиназы;
- ингибирует синтез макрофагами и синовиоцитами провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина-1), простагландинов, лейкотриенов;
- подавляет апоптоз хондроцитов, индуцированный оксидом азота NO;
- устраняет ингибирование интерлейкином-1 синтеза гиалуроновой кислоты в суставном хряще;
- проявляет клинически противоболевой и противовоспалительный эффект, уменьшает потребность в НПВП.

Эффективность хондроитина сульфата при ОА с позиций доказательной медицины

На основании анализа результатов 11 рандомизированных контролируемых исследований, трех опубликованных метаанализов и рекомендаций EULAR (2003, 2004, 2006) установлено:

- длительное применение хондроитина сульфата безопасно, хорошо переносится, хорошо контролирует болевой синдром, увеличивает подвижность суставов у больных гонартрозом;
- применение хондроитина сульфата в течение 3 лет при ОА коленных суставов и кистей оказывает протективное действие в отношении появления «новых» эрозий;
- хондроитина сульфат замедляет прогрессирование гонартроза (доказано стабилизирующее влияние на ширину суставной щели при гонартрозе).

Таблица 71.16. Категории доказательности данных и силы (степени обоснованности) рекомендаций, используемые EULAR

Уровень доказательности	Степень обоснованности рекомендаций
Ia – метаанализ рандомизированных контролируемых исследований Ib – рандомизированное контролируемое исследование	А – данные I категории доказательности
IIa – нерандомизированное контролируемое исследование IIb – квазиэкспериментальное исследование	В – данные II категории или экстраполированные из данных I категории
III – неэкспериментальное описательное исследование, например, сравнительное, корреляционное или исследование типа «случай-контроль»	С – данные III категории или экстраполированные из данных I или II категории
IV – отчеты экспертных комитетов, мнения и/или клинический опыт авторитетных специалистов	D – данные IV категории или экстраполированные из данных II или III категории

Согласно EULAR (2003, 2004, 2005), структум (хондроитина сульфат натрия) обладает уровнем доказательности Ia при лечении гонартроза, Ib – при лечении коксартроза и ОА кистей рук.

Категории доказательности данных, использованные в рекомендациях EULAR, приведены в **табл. 71.16**.

Наиболее изученным и имеющим наибольшую доказательную базу среди препаратов хондроитина сульфата является **структум**. Препарат выпускается в капсулах, 1 капсула содержит 250 или 500 мг хондроитина сульфата натрия. Структум принимают внутрь, запивая водой в дозе 500 мг 2 раза в сутки, рекомендуемая длительность лечения составляет 6 месяцев, период терапевтического действия препарата составляет 3-5 месяцев после окончания лечения в зависимости от локализации и стадии заболевания. В последующем возможны повторные курсы лечения.

Существует и вторая методика лечения препаратом структум. Его назначают по 750 мг 2 раза в сутки первые 3 недели, затем – по 500 мг 2 раза в сутки до 6 месяцев.

Переносимость препарата хорошая. В редких случаях возможны следующие побочные явления: тошнота, рвота, аллергические реакции (кожный зуд, гиперемия кожи).

Противопоказанием к назначению структума является индивидуальная гиперчувствительность.

Рандомизированные контролируемые исследования показали эффективность структума при остеоартрите коленных, тазобедренных суставов и суставов кисти. Болевой синдром начинает значительно уменьшаться уже в первые 1-2 месяца лечения, что позволяет уменьшить дозу НПВП или даже полностью отменить их.

Л.И.Алексеева и соавт. (2003) изучили отдаленные результаты применения структума (в течение 12 месяцев) у больных остеоартритом тазобедренных и коленных суставов. Длительность последействия структума после 6-месячного курса лечения у больных ОА коленных суставов составила 4,6 мес., а у больных ОА тазобедренных суставов – 4,1 мес. Оценка общего состояния больных через 1 год после окончания курса лечения структумом свидетельствовала о сохранении эффекта у 40% больных. В течение 6 месяцев лечения структумом около 55% больных ОА коленных и тазобедренных суставов смогли отказаться от приема НПВП. В последующем некоторым больным пришлось возобновить прием НПВП, но средняя суточная доза НПВП оказалась в 2 раза ниже по сравнению с той, которую приходилось принимать до начала лечения структумом. После курса лечения структумом уменьшилась частота обострений и госпитализаций.

Остальные пероральные препараты хондроитина сульфата, представленные в табл. 71.15, принимаются в той же суточной дозе и так же длительно, как структум. Однако следует отметить, что они, как и формы хондроитина сульфата для внутримышечного введения, не подвергались исследованиям в соответствии с требованиями доказательной медицины, имеются лишь единичные клинические наблюдения об эффективности лечения больных остеоартритом этими препаратами.

Одной из парентеральных форм хондроитина сульфата является препарат мукосат – выпускается в ампулах по 2 мл 10% раствора нативных хондроитина сульфатов А и С из трахеи крупного рогатого скота. Вводится внутримышечно по 2

https://t.me/medknigi

мл через день (на курс 25 инъекций). Остальные препараты хондроитина сульфата применяются внутримышечно в суточной дозе 100-200 мг 1 раз в сутки через день в течение 25-30 дней, в последующем возможно повторение курса.

Следует отметить, что внутримышечное введение хондроитина сульфата активно применялось в начале 90-х годов XX века. Известно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Rovetta (1991), в котором участвовали 40 пациентов с ОА коленных суставов, получавших на протяжении 25 недель 50 внутримышечных инъекций хондроитина сульфата в дозе 100 мг. Автор установил четкое уменьшение болевого синдрома и улучшение функционального состояния суставов у всех больных после проведенного лечения. В последующие годы были выполнены исследования по фармакокинетике внутримышечных и пероральных форм хондроитина сульфата и было установлено, что суточная доза в 800-1200 мг хондроитина сульфата в лекарственной форме для приема внутрь позволяет доставить большее количество препарата в системный кровоток, чем при однократном внутримышечном введении 100 мг (цит.: Д.В.Горячев, 2008).

В связи с полученными данными и более удобной пероральной формой применения хондроитина сульфата внутримышечное введение его в последние годы не получило широкого распространения.

Лечение препаратами, содержащими глюкозамин

Глюкозамин является природным моносахаридом и обычным компонентом глюкозаминогликанов в хрящевом матриксе и синовиальной жидкости (Hamerman, 1989).

В суставе глюкозамин входит в структуру молекул гликозаминогликанов, гепарансульфата, кератансульфата и гиалуроната.

Глюкозамин необходим для синтеза гликолипидов, гликопротеинов, гликозаминогликанов, гиалуроната, протеогликанов.

Следовательно, глюкозамин крайне необходим для нормальной жизнедеятельности внутрисуставного хряща. Кроме того, глюкозамин играет важную роль в формировании синовиальной жидкости, поддержании ее состава.

В 1993 г. Bassleer и соавт. доказали способность глюкозамина стимулировать продукцию гликозаминогликанов и протеогликанов. В экспериментах на животных было продемонстрировано структурно-модифицирующее действие глюкозамина (уменьшение повреждения хряща) (Mathieu и соавт., 1998).

Механизмы положительного действия глюкозамина, в том числе структурно-модифицирующего, при остеоартрите многообразны и заключаются в следующем:

- глюкозамин используется как физиологический субстрат биосинтеза гиалуроновой кислоты, гликозаминогликанов и протеогликанов суставного хряща;
- способствует восстановлению нормального метаболизма суставного хряща;
- подавляет образование супероксидных радикалов и ферментов, разрушающих хрящевую ткань – коллагеназы, фосфолипазы А2;
- ингибирует ядерный (нуклеарный) фактор активации провоспалительных генов HF-каппа-β, что уменьшает экспрессию провоспалительных генов и, соответственно, ингибирует синтез провоспалительных цитокинов интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли-α;
- подавляет экспрессию генов ЦОГ-2 и, соответственно, ее синтез, что способствует проявлению противовоспалительного эффекта;
- проявляет иммуномодулирующие свойства, предотвращает активацию Т-лимфоцитов.

Указанные механизмы действия глюкозамина обусловливают как симптом-модифицирующие (уменьшение боли, отечности суставов, увеличение их подвижности), так и структурно-модифицирующие (улучшение состояния внутрисуставного хряща) его свойства.

Препараты, содержащие глюкозамин, представлены в табл. 71.15. Однако необходимо отметить, что наиболее изученным с позиций доказательной медицины и наиболее эффективным, а, следовательно, и наиболее рекомендуемым для лечения остеоартрита является препарат глюкозамина сульфата с коммерческим названием Дона.

Препарат **Дона** выпускается в следующих лекарственных формах:

- в пакетиках (саше) в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь; в 1 пакетике содержится 1500 мг глюкозамина сульфата;
- в ампулах в виде раствора для внутримышечного введения; в 1 ампуле (2 мл) содержится 400 мг глюкозамина сульфата, одновременно прилагаются ампулы с растворителем. Для приготовления раствора для внутримышечного введения необходимо содержимое ампулы, в которой находится препарат, смешать с растворителем.

Общепринятыми схемами лечения остеоартрита препаратом Дона являются следующие:

https://t.me/medknigi

А. *Схемы лечения для получения структурно-модифицирующего действия*:
- прием препарата внутрь (пакетики по 1,5 г растворяют в 1 стакане воды, принимают 1 раз в день в течение 3 мес., курс повторять 2-3 раза в год) или
- в/м инъекции по 2 мл 3 раза в неделю в течение 1 мес., далее по 1 порошку внутрь 2 месяца, курсы повторять 2-3 раза в год, или
- по 1,5 г внутрь ежедневно и по 2 мл в/м 3 раза в неделю, и так первые 3 недели, далее по 1,5 г внутрь ежедневно в течение 2 мес., курс повторять 2-3 раза в год, или
- по 1,5 г внутрь 1 раз в день непрерывно в течение 3 лет.

Б. *Схемы лечения для получения симптом-модифицирующего действия* (уменьшение боли, улучшение подвижности суставов):
- прием препарата внутрь по 1,5 г 1 раз в день в течение 1-1,5 месяцев или
- в/м инъекции по 2 мл 2-3 раза в неделю в течение 1-1,5 месяцев, или
- по 1,5 г внутрь ежедневно и по 2 мл в/м 3 раза в неделю, и так 1-й месяц, далее по 1,5 г внутрь в течение 1,5 месяцев.

Уменьшение боли, улучшение подвижности суставов отмечается уже через 2 недели лечения препаратом внутрь и уже после второй инъекции, положительный эффект сохраняется долго — в течение нескольких месяцев после отмены препарата.

Переносимость препарата хорошая.

Противопоказания к применению: фенилкетонурия (при использовании порошков), тяжелая сердечная недостаточность (при лечении инъекциями).

Дона имеет большую доказательную базу, подтверждающую несомненные структурно-модифицирующий и симптом-модифицирующий эффекты. Далее приведены результаты наиболее значимых и убедительных исследований.

Эффективность кристаллического глюкозамина сульфата при ОА с позиций доказательной медицины

1. Краткосрочные испытания глюкозамина сульфата для купирования симптомов (Towheed Т.Е. и соавт. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. The Cochrane Library, Issue 2, 2005) — проводилось сравнение клинической эффективности глюкозамина сульфата и НПВС (пироксикам), лечение продолжалось в течение 12 недель. Установлено:
 - глюкозамина сульфат и пироксикам показали четкую тенденцию к улучшению по сравнению с плацебо уже через 2 недели и аналогичность эффекта до 4 недели;
 - через 4 недели улучшение при лечении глюкозамина сульфатом было более стабильным, чем при лечении пироксикамом, а через 12 недель эффект глюкозамина сульфата превосходил эффект пироксикама;
 - комбинация глюкозамина сульфата и НПВП проявляла положительный симптоматический эффект несколько быстрее за первые 15 дней лечения;
 - через 8 недель после отмены лечения достигнутое улучшение сохранялось только в группе больных, получавших глюкозамина сульфат или его сочетание с НПВП.

 В 2007 г. были опубликованы результаты исследования GUIDE (Glucosamine Unum In The Efficiacy) (Herrero-Beaumont и соавт., 2007) — двойного слепого плацебо- и активно-контролируемого 6-месячного клинического испытания в 13 центрах Испании и Португалии. Результаты исследования убедительно подтвердили положение, что глюкозамина сульфат в дозе 1500 мг в сутки является эффективным средством симптоматической терапии остеоартрита коленных суставов, превосходящим плацебо (глюкозамина сульфат значительно уменьшает суставные боли и улучшает функцию суставов).
2. Длительное исследование влияния глюкозамина сульфата на изменение течения ОА.

 Дополнительный анализ подгрупп двух исследований — Redginster и соавт. (2001, 2003), Pavelka и соавт. (2002, 2004) — был предпринят для оценки влияния глюкозамина сульфата на прогрессирование ОА у женщин, в том числе в постменопаузальном периоде. Установлено:
 - глюкозамина сульфат эффективнее плацебо в отношении замедления прогрессирования ОА у женщин (прогрессирования сужения суставной щели не было по сравнению с группой плацебо);
 - глюкозамина сульфат эффективен в отношении улучшения функции суставов и уменьшения боли.

В настоящее время с позиций доказательной медицины достоверно установлено, что кристаллический глюкозамина сульфат является препаратом, обладающим структурно-модифицирующим влиянием на суставной хрящ.

Имеется большое количество исследований по изучению структурно-модифицирующего действия глюкозамина сульфата. Наиболее значимые из них: Redginster и соавт. (2001, 2003),

https://t.me/medknigi

Pavelka и соавт. (2002, 2004). Исследования были рандомизированными, двойными слепыми, плацебоконтролируемыми, изучалась эффективность 3-летнего лечения гонартроза глюкозамина сульфатом 1500 мг 1 раз в сутки. Установлено:

- значительное снижение боли, улучшение функциональной активности суставов и трудоспособности;
- длительное лечение глюкозамина сульфатом приостанавливает структурные изменения хряща и прогрессирование ОА, что доказано на основании динамики ширины суставной щели (в группах пациентов, получавших лечение глюкозамина сульфатом, дальнейшего ее снижения не было);
- прогрессирование заболевания статистически значимо останавливалось уже на первом году терапии, эффект сохранялся до завершения 3-летнего курса лечения;
- снижалась потребность в операциях на суставах в 3 раза.

В настоящее время принято считать, что Дона – единственное структурно-модифицирующее средство при остеоартрите коленных и тазобедренных суставов, для которого доказано снижение риска эндопротезирования суставов при длительном приеме.

В 2008 г. были опубликованы результаты 8-летнего наблюдения, т.е. оценка через 5 лет после завершения 3-летнего приема глюкозамина сульфата больными ОА коленных и тазобедренных суставов (Bruyere, Pavelka и соавт., 2008). Авторы установили, что относительный риск эндопротезирования оказался на 57% меньше при лечении глюкозамином по сравнению с плацебо, кроме того, прием глюкозамина сульфата во время исследования приводил к значительно меньшим расходам на лечение в дальнейшем.

В настоящее время получила распространение в лечении остеоартрита биологически активная добавка **стопартроз**. Она выпускается в пакетиках, содержащих 1,2 г глюкозамина сульфата. Методика применения следующая: содержимое 1 пакетика растворяется в 200 мл теплой кипяченой воды и принимается за 20 минут до еды 1 раз в сутки в течение 12-16 недель, курсы лечения повторяются 2-3 раза в год. Изучение препарата производилось группой исследователей во главе с Л.Н.Денисовым (2007) в семи ревматологических центрах России. Исследование длительностью 12 недель было открытым сравнительным рандомизированным. Участвовали 242 больных с остеоартритом коленных суставов, 161 больной составил основную группу, 81 – контрольную группу. Пациенты основной группы получали стопартроз по 1 саше в сутки и диклофенак в дозе 150 мг в сутки (по мере необходимости). В контрольной группе больные принимали только диклофенак в дозе 150 мг/сут. Эффективность лечения оценивалась по индексу WOMAC, интенсивности боли в покое и движении (по визуально-аналоговой шкале), времени прохождения дистанции 15 метров, оценке эффективности врачом и больным, потребности в НПВП, УЗИ суставов.

По всем изучавшимся параметрам значительно более выраженная положительная динамика получена в основной группе больных, т.е. принимавших глюкозамина сульфат. УЗИ суставов позволило констатировать увеличение толщины хряща в среднем на 0,2-0,3 мм в 17 суставах, уменьшение на 0,2-0,3 мм в 12.

Авторы исследования сделали заключение о наличии симптом-модифицирующего эффекта у стопартроза: он эффективно уменьшает боль, способствует сохранению и улучшению функции суставов, позволяет снижать дозу НПВП. Авторы делают также заключение о наличии у стопартроза способности улучшать метаболизм внутрисуставного хряща на основании данных УЗИ. Однако, вероятно, для более аргументированного доказательства суждения нужны дальнейшие более продолжительные и более объемные исследования.

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется большое количество препаратов и пищевых добавок, содержащих глюкозамина сульфат или гидрохлорид. Назначая эти препараты, следует учесть выводы обзора Reginster и соавт. (2007), которые критически рассмотрели опубликованные данные об эффективности различных препаратов глюкозамина (включая глюкозамина сульфат и глюкозамина гидрохлорид) и пришли к заключению, что доказательства клинической эффективности получены только для оригинального рецептурного глюкозамина сульфата компании Rottafarm (препарат Дона). Авторы предупреждают, что эти результаты нельзя распространять на другие препараты глюкозамина и биодобавки, его содержащие, поскольку не существует гарантий содержания в них активного вещества, идентичности показателей фармакокинетики и фармакодинамики.

Заканчивая обсуждение лечения остеоартрита хондроитин асульфатом и глюкозамина сульфатом, целесообразно привести основные положения, сформулированные в клинических рекомендациях ассоциации ревматологов России «Остеоартрит: диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов» (2006) (**табл. 71.17**).

https://t.me/medknigi

Таблица 71.17. Заключение о применении симптоматических лекарственных препаратов медленного действия (SYSADOA) в лечении ОА коленных и тазобедренных суставов (Клинические рекомендации ассоциации ревматологов России, 2006)

Результаты	Уровень доказательности
Глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат, назначаемые внутрь, эффективнее плацебо уменьшают боль и улучшают функциональную активность при гонартрозе легкой или средней степени тяжести, отмечается хорошая переносимость препаратов при низком количестве побочных эффектов	А
Анальгетическое действие глюкозамина и хондроитина сопоставимо с НПВП, при этом эффект развивается медленнее, но сохраняется дольше после отмены препарата	А
У пожилых пациентов при тяжелом или среднетяжелом ОА коленных суставов эффективность этих препаратов менее вероятна	В
Существуют свидетельства того, что при гонартрозе эти средства замедляют (приостанавливают) сужение суставной щели по Rtg-признакам, однако на настоящий момент нет достаточных доказательств хондропротективного (регенерация хряща) эффекта этих препаратов	В
Структурно-модифицирующий эффект этих препаратов при коксартрозе не установлен	А
Существуют данные о симптоматическом эффекте хондроитина при коксартрозе, по глюкозамину таких сведений нет	В

Лечение остеоартрита медленно действующими комбинированными препаратами

В настоящее время в распоряжении врача имеется большое количество лекарственных препаратов медленного действия для лечения остеоартрита. В состав этих препаратов входят различные компоненты, которые с течением времени должны проявить симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие. К сожалению, многие препараты из этой группы не изучены с позиций доказательной медицины.

Разумеется, наибольший интерес с практической точки зрения представляют целесообразность, возможность и эффективность комбинированного лечения больных остеоартритом глюкозамина сульфатом и хондроитина сульфатом.

Если проанализировать механизмы действия этих веществ при остеоартрите, то складывается впечатление, что существуют следующие предпосылки для возможной комбинированной терапии ОА глюкозамина сульфатом и хондроитина сульфатом.

1. Положительное влияние **глюкозамина сульфата** на суставной хрящ:
 - *восстанавливает матрикс хряща* (высокомолекулярный глюкозамин – один из субстратов для синтеза гликозаминогликанов и протеогликанов (мукополисахаридов), обеспечивающих прочность и упругость хряща; сульфат-анион улучшает фиксацию в хрящах серы, необходимой для синтеза хондроитинсерной кислоты, которая предотвращает потерю воды и высыхание хряща);
 - *укрепляет костную ткань* (способствует включению кальция в матрикс костной ткани, сульфатированный глюкозоаминогликан тормозит развитие остеофитов);
 - *обладает противовоспалительным действием* (купирует провоспалительный и сосудоразрушающий эффекты ИЛ-1, подавляет обусловленную ИЛ-1 активацию и транслокацию ядер активных членов семейства (NF)-kB в пораженных хондроцитах при ОА. Благодаря этому механизму глюкозамина сульфат подавляет экспрессию генов и синтез белков ЦОГ-2 и предупреждает высвобождение Pg E2;
 - *участвует в восстановлении поверхности суставного хряща* (стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, делающей поверхность хряща гладкой и скользкой);
2. Положительное влияние **хондроитина сульфата** на суставной хрящ:
 - *участвует в восстановлении поверхности суставного хряща* (стимулирует синтез в поверхностной зоне суставных хрящей плотных волокон коллагена II типа, обеспечивающих

механическую прочность поверхности хряща);

- *восстанавливает матрикс хряща* (составные части хондроитина являются субстратами для синтеза протеогликанов (хондроитина А, дерматана, кератана), обеспечивающих упругость хряща; сульфат-анион улучшает фиксацию в хрящах серы, необходимой для синтеза хондроитинсерной кислоты, которая предотвращает потерю воды и высыхание хряща);
- *защищает хрящ от повреждения, оказывает противовоспалительное и аналгетическое действие* (подавляет активность металлопротеиназ эластазы и β-гиалуронидазы, нейтрализует свободные радикалы);
- *оптимизирует питание хряща* (улучшает качественный состав и реологию синовиальной жидкости).

Имеются также некоторые экспериментальные работы, подтверждающие целесообразность комбинации глюкозамина и хондроитина. Dechant и соавт. (2005) в экспериментах на культурах хрящевых клеток показали, что комбинация высоких доз глюкозамина и хондроитина оказывала наиболее выраженное влияние на метаболизм хондроцитов. Однако речь идет о таких концентрациях, которые не могут быть достигнуты больными при лечении утвержденными (установленными) дозами глюкозамина и хондроитина.

McCarthy и соавт. (2007) в эксперименте на собаках установили эффективность комбинации глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата для лечения остеоартрита в сравнении с нестероидными противовоспалительными средствами.

Для оценки эффективности комбинированной терапии глюкозамином и хондроитином больных с остеоартритом было предпринято Североамериканское многоцентровое исследование GAIT – Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial.

Первая часть исследования была посвящена оценке симптоматического действия глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при гонартрозе (результаты опубликованы в 2006 г.), вторая часть – оценке структурно-модифицирующих эффектов глюкозамина и хондроитина при гонартрозе (результаты опубликованы в 2008 г.).

Цель исследования: оценить влияние монотерапии глюкозамином и хондроитина сульфатом и комбинации этих препаратов, а также целекоксиба и плацебо на прогрессирование сужения (уменьшения ширины) суставной щели у пациентов с ОА коленного сустава.

Методы: 24-месячное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, проведено в 9 центрах США. В исследование было включено 572 пациента с ОА коленного сустава с II или III рентгеновской стадией с шириной суставной щели на исходном уровне не менее 2 мм.

Пациенты были распределены на 5 групп:

1 – лечение глюкозамином в дозе 500 мг 3 раза в день;
2 – лечение хондроитина сульфатом в дозе 400 мг 3 раза в день;
3 – комбинированное лечение глюкозамином и хондроитина сульфатом;
4 – лечение целекоксибом в дозе 200 мг в день;
5 – плацебо.

Результаты:

- при оценке симптом-модифицирующего эффекта (через 24 недели лечения) у больных с невысоким исходным уровнем боли ни одно из средств, включая целекоксиб, по эффективности не превосходило плацебо; у больных с интенсивным болевым синдромом группа комбинированной терапии ответила на лечение лучше, чем группа плацебо. Однако специалисты подвергают этот результат сомнению, так как ответ на целекоксиб у этих больных статистически незначимый;
- через 2 года среднее сужение суставной щели в группе плацебо составило 0,166 мм. Ни в одной лечебной группе по сравнению с плацебо не было выявлено статистически значимого сужения суставной щели. В активных лечебных группах отмечалась тенденция к улучшению рентгеновских признаков у больных со II (но не III стадией) относительно плацебо.

Выводы:

- Через 2 года не было достигнуто клинически значимого различия в уменьшении ширины суставной щели в сравнении с плацебо.
- У пациентов со II стадией рентгеновских изменений был выявлен высокий потенциал улучшения при использовании исследовавшихся препаратов.
- У пациентов, получавших комбинированную терапию глюкозамином и хондроитина сульфатом, и в группе плацебо наблюдалось похожее сужение суставной щели, однако в группе комбинированной терапии сужение суставной щели было больше, чем у пациентов, получавших монотерапию глюкозамином или хондроитина сульфатом.

Таким образом, согласно результатам исследования GAIT, комбинированное лечение остеоартрита глюкозамином и хондроитином не имеет преимуществ по сравнению с моно-

терапией указанными препаратами и даже увеличивает сужение суставной щели. Однако специалисты указывают на методический недочет исследования GAIT, т.к. нет четких сведений о том, какая соль глюкозамина (сульфат или гидрохлорид) применялась в лечении больных. В первой части исследования применялся глюкозамина гидрохлорид. Не исключено, что эта же соль применялась и во второй части исследования. Между тем глюкозамина сульфат имеет ряд преимуществ по сравнению с глюкозамина гидрохлоридом: (1) глюкозамина сульфат характеризуется более высокой биодоступностью; (2) более высокая концентрация глюкозамина в синовиальной жидкости создается при приеме внутрь именно глюкозамина сульфата; (3) эффект in vitro подавления ИЛ-1 индуцированной экспрессии генов (основной механизм действия глюкозамина) присущ только глюкозамина сульфату.

- Малая выборка пациентов (анализ рентгенограмм проводился у 357 человек, распределенных на 5 групп лечения) не позволяет сделать *статистически значимые выводы*.
- У 67% больных в анализ включены оба сустава, что позволило увеличить группу до 581 сустава, методологически это неверно, так как в качестве конечных точек надо считать пациентов с событиями.
- Невозможно говорить о сравнимости групп (в группе глюкозамина больных гонартрозом III стадии было на 39,6%, в группе хондроитина сульфата на 38,5% меньше, чем в группе комбинированной терапии (соответственно 19,5%, 19%, 30,9%). Естественно, в группе, где пациентов с III стадией больше, результаты лечения будут хуже.

Как относиться практическому врачу к итогам исследования GAIT?

Во-первых, гипотеза о том, что комбинация глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата может замедлить или предотвратить сужение суставной щели, и не подтверждена, и не опровергнута результатами исследования GAIT-II.

Во-вторых, достоверность и механизмы результатов этого исследования не ясны (авторы объясняют полученные результаты снижением абсорбции глюкозамина в присутствии хондроитина сульфата).

В-третьих, необходимы дальнейшие исследования на более высоком методическом уровне для решения вопроса о целесообразности комбинированной терапии ОА глюкозамином и хондроитина сульфатом.

В 2007 г. были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования, выполненного в США (Messier и соавт., 2007). Оно было двойным, слепым, плацебоконтролируемым и оценивало эффективность комбинации глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата как отдельно, так и в комбинации, для лечения остеоартрита коленных суставов. Исследование длилось 12 месяцев. В I фазе исследования оценивали эффективность комбинации 1500 мг глюкозамина гидрохлорида и 1200 мг хондроитина сульфата в сравнении с группой плацебо. Во II фазе в обеих группах к лечению добавляли комплекс ЛФК. Эффективность лечения оценивали по шкалам индекса WOMAC (Western Ontario and McMasters University) – опросник для самостоятельной оценки пациентом выраженности боли, скованности и функциональной недостаточности в повседневной деятельности. Результаты оказались сóвершенно отрицательными для комбинации глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата как в I, так и во II фазе исследования.

Комбинированным препаратом для лечения остеоартрита является препарат **артра**. Он выпускается в таблетках, 1 таблетка содержит 500 мг хондроитина сульфата и 500 мг глюкозамина гидрохлорида. Рекомендуется принимать артра внутрь по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3 недель, затем по 1 таблетке 1 раз в день в течение 6 месяцев. Переносимость препарата хорошая, редко бывают тошнота, изжога, боли в эпигастрии, в отдельных случаях – диарея. В Российской Федерации было проведено несколько исследований по изучению эффективности препарата артра при остеоартрите коленных суставов (Л.И.Алексеева и соавт., 2004, 2005; Е.Г.Зоткина, 2005; Н.А.Артеменко, М.А.Чвамания, 2005; А.Л.Верткин, А.В.Наумов, 2007). Во всех этих исследованиях подчеркивается выраженное преимущество комбинированного лечения глюкозамином и хондроитина сульфатом (препарат Артра) по сравнению с нестероидными противовоспалительными средствами. Оценивались индексы WOMAC, шкалы функциональной активности, скованности. Однако по мнению О.С.Кригштейна и Г.Ш.Голубева (2008), в указанных исследованиях имеются методологические неточности и требуется дальнейшее изучение целесообразности и эффективности комбинированного лечения остеоартрита глюкозамином и хондроитином.

Еще одним широко применяемым комбинированным препаратом для лечения остеоартрита является **терафлекс**.

Терафлекс выпускается в капсулах, 1 капсула препарата содержит 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата. Прини-

мают терафлекс внутрь по 1 капсуле 3 раза в день первые 3 недели, затем по 1 капсуле 2 раза в день, минимальный курс лечения 2 месяца, повторный курс – через 3 месяца. Переносимость препарата хорошая, однако иногда наблюдаются тошнота, боли в животе, диарея, аллергические реакции.

Детальных исследований терафлекса за рубежом с позиций доказательной медицины не проводилось.

В Российской Федерации изучалась эффективность лечения терафлексом остеоартрита коленных и тазобедренных суставов (Л.И.Алексеева и соавт., 2005) и коленных суставов и остеохондроза позвоночника (А.М.Лила и соавт., 2005). Первое исследование было неконтролируемое, больные остеоартритом коленных и тазобедренных суставов II или III стадии (по данным рентгенологического исследования) и выраженным болевым синдромом в течение 4 месяцев лечились терафлексом (по вышеприведенной схеме) и ибупрофеном (по 400 мг 3 раза в сутки с последующим снижением дозы), затем 2 месяца наблюдались без лечения. Эффективность лечения оценивали по индексу WOMAC и по потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах. Через 4 месяца от начала лечения авторы исследования обнаружили снижение индекса WOMAC и уменьшение болевого синдрома и сделали заключение о подтверждении симптом-модифицирующего действия терафлекса. К сожалению, в исследовании не было контрольной группы, что снижает достоверность результатов.

Второе исследование (А.М.Лила и соавт., 2005) было открытым, рандомизированным, с выделением основной и контрольной групп. Изучалось лечение терафлексом больных с остеоартритом коленных суставов. Основная группа получала лечение терафлексом и диклофенаком 75 мг/сутки, контрольная – только диклофенаком. Лечение длилось 3 месяца, эффективность его оценивалось по индексу WOMAC через 1 и 3 месяца лечения и к концу 6 месяца наблюдения. Положительная динамика была отмечена к концу 1 месяца в обеих группах и продолжала сохраняться и дальше, а к 6 месяцу наблюдения интенсивность боли в коленных суставах в покое (по визуально-аналоговой шкале) в основной группе снизилась на 71,9%, а в контрольной – на 15,7%. Более значительно снизилась интенсивность боли в основной группе и при движениях. Улучшение по оценке врача к концу 6 месяца наблюдения отмечалось у 83,3% больных основной группы и у 56,7% - контрольной группы.

Авторы исследования сделали заключение о выраженном симптом-модифицирующем действии терафлекса. К сожалению, в данной работе не было сформировано группы, получавшей только терафлекс, что дало бы возможность более четко разделить симптом-модифицирующие эффекты терафлекса и диклофенака.

Светлова М. С., Хейфец И. В. (2010) изучали эффективность применения терафлекса у 244 амбулаторных больных с остеоартритом коленных суставов (ранние стадии). Терафлекс назначали по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1 месяца, затем по 1 капсуле 2 раза в день в течение 5 месяцев. Повторные курсы лечения терафлексом в дозе 2 капсулы в сутки в течение 2 месяцев повторяли с интервалом 1 месяц. Общая длительность лечения составляла 3 года.

Авторы установили, что терафлекс является эффективным препаратом для лечения ранних стадий остеоартрита. Он уменьшает симптоматику заболевания, снижает частоту развития синовиита, замедляет темпы рентгенологического прогрессирования остеоартрита.

Для лечения остеоартрита выпускается также препарат терафлекс адванс – в 1 капсуле препарата содержится глюкозамина сульфата 250 мг, хондроитина сульфата 200 мг, ибупрофена 100 мг. Механизм действия связан с эффектами глюкозамина и хондроитина (как у терафлекса), но включение в состав препарата ибупрофена обусловливает быстрый болеутоляющий, противовоспалительный, жаропонижающий эффект.

Терафлекс адванс предназначен для устранения боли и других симптомов воспаления при обострении остеоартрита. С этой целью его следует принимать по 2 капсулы 3 раза в день не более 3 недель, затем больной принимает терафлекс. Эффективность терафлекса адванс показана Л. И. Алексеевой (2009).

Для лечения остеоартрита, остеохондроза позвоночника рекомендуют также препарат хондрозамин, в 1 капсуле препарата содержится 200 мг хондроитина сульфата и 250 мг глюкозамина гидрохлорида. Принимают внутрь в начале лечения по 2 капсулы 2-4 раза в сутки, через месяц лечения возможно снижение дозы до 2 капсул 1-2 раза в сутки. Продолжительность приема 1,5-3 месяца. Устойчивый лечебный эффект достигается при приеме не менее 6 месяцев.

Возможные *побочные эффекты*: тошнота, боль в эпигастрии, метеоризм, диарея/запор, головокружение, кожные аллергические реакции.

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, фенилкетонурия, выраженные нарушения функции почек, беременность, кормление грудью.

Хондрозамин не изучался с позиций доказательной медицины.

https://t.me/medknigi

Малоизученным является также комбинированный препарат для лечения остеоартрита под названием хондро (кондро).

Хондро (Kondro) – 1 капсула содержит 250 мг глюкозамина сульфата и 200 мг хондроитина сульфата. Принимают внутрь за 20 мин. до еды по 2 капсулы 2 раза в день (при массе тела < 55 кг) или по 2 капсулы 3 раза в день (при массе > 55 кг), курс лечения не менее 4-12 недель. Хондропротективный эффект сохраняется в течение 8 недель после отмены препарата.

Возможны иногда побочные эффекты: диспепсия, аллергические реакции, головная боль, головокружение, нарушения сна, тахикардия.

Для усиления аналгетического эффекта и противовоспалительного действия препарата хондро (кондро) целесообразно дополнительное назначение нестероидного противовоспалительного средства нимулида (нимесулида) в суточной дозе 200 мг (максимальная суточная доза 400 мг).

Изучению препарата хондро посвящено лишь одно исследование К.М.Коган и соавт. (2005), в котором описывается использование этого препарата как в качестве монотерапии, так и в комбинации с НПВП у 115 больных. Убедительных данных о значительных клинических эффектах при лечении больных остеоартритами препаратом хондро в работе не представлено. К сожалению, при оценке эффективности лечения не использовались индексы WOMAC или Лакена, эффект лечения выражался лишь в процентах или количеством пациентов с улучшением по изучаемым клиническим параметрам. Необходимо дальнейшее изучение эффективности лечения остеоартрита препаратом хондро.

Заключая раздел о комбинированном применении препаратов глюкозамина и хондроитина в лечении больных остеоартритом, следует еще раз подчеркнуть, что эффективность этой комбинации остается до конца не изученной. Всякий раз, решая вопрос о назначении больному такого препарата, врачу желательно попытаться найти новые, последние публикации по препарату, внимательно их проанализировать и принять сугубо индивидуальное решение, отдавая предпочтение, конечно, более изученным лекарственным средствам. При этом необходимо проанализировать также результаты прежнего лечения пациента различными медикаментозными и немедикаментозными методами.

Лечение афлутопом

Афлутоп – очищенный, стандартизированный и стабилизированный экстракт из 4 видов морской рыбы. Препарат является биоактивным концентратом, имеющим следующий состав:

- гликозаминогликаны (хондроитина-4-сульфат, хондроитина-6-сульфат, дерматан-сульфат, кератан-сульфат);
- глюкуроновая кислота;
- полипептиды с малой молекулярной массой, не превышающей 50 000 Да;
- свободные аминокислоты;
- микроэлементы – Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn.

Комплексный состав афлутопа делает его сходным с матриксом гиалинового суставного хряща. Препарат заявлен как хондропротектор и обладает следующими *механизмами действия*:

- активные компоненты препарата, прежде всего гликозаминогликаны, напрямую замещают протеогликаны в поврежденном, изнашивающемся хряще и, кроме того, одновременно стимулируют и регулируют биосинтез гиалуроновой кислоты и коллагена II типа;
- воздействие на функционирующие хондроциты в глубоких слоях хряща, регуляция их метаболизма, стимуляция выработки ими макромолекул матрикса: коллагена II типа, гликопротеинов, протеогликанов и неколлагеновых белков;
- стимуляция биосинтеза гиалуроновой кислоты способствует восстановлению гомеостаза синовиальной жидкости, что оказывает благоприятное воздействие также на функцию хондроцитов и хряща в целом;
- ингибирование ферментов, разрушающих хрящевой матрикс, в первую очередь гиалуронидазы, вследствие чего угнетается деполимеризация гиалуроновой кислоты;
- стимуляция основного фермента антиоксидантной системы супероксиддисмутазы, в результате чего тормозится перекисное окисление липидов и активность и продукция токсичных и агрессивных свободных радикалов и перекисных соединений;
- ингибирование лейкоцитарной протеазы и снижение активности лейкоцитов на уровне суставов;
- угнетение фактора ангиогенеза и предотвращение новообразования сосудов в поврежденном хряще.

Предполагается также гастропротекторное действие афлутопа, механизм этого эффекта пока не выяснен.

Указанные механизмы действия обусловливают основные фармакотерапевтические эффекты афлутопа:

- аналгетический;
- противовоспалительный;

https://t.me/medknigi

• регенеративный и хондропротекторный.

Афлутоп выпускается в ампулах по 1 мл раствора для инъекций. Препарат вводится внутрисуставно, внутримышечно, периартикулярно. Препарат выпускается также в виде геля для наружного применения (в том числе с помощью электрофореза).

Основные *показания к применению*: остеоартриты коленных, тазобедренных суставов и мелких суставов рук и ног; остеохондроз межпозвонковых дисков; спондилезы.

Методика лечения афлутопом. При преимущественном поражении крупных суставов афлутоп вводят внутрисуставно по 1-2 мл в каждый пораженный сустав 2 раза в неделю (6 инъекций в каждый сустав), далее по 1 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 20 дней.

Возможно лечение лишь внутримышечными инъекциями 1 раз в день, на курс 20 инъекций (обычно при множественном поражении мелких суставов кистей и стоп).

Можно сочетать внутрисуставное и внутримышечное введение афлутопа, но внутримышечные инъекции нежелательно проводить в те же дни, что внутрисуставные.

Н.Ф.Сорока, В.Г.Апанасович, В.К.Кошелев (2007) изучали сравнительную эффективность различных схем введения афлутопа при первичном гонартрозе. Авторы сделали следующие заключения:

- афлутоп является безопасным препаратом, позволяющим усилить противовоспалительный и аналгезирующий эффекты НПВП;
- максимальная эффективность лечения может быть достигнута за счет трехнедельного курса сочетанного (внутрисуставного и внутримышечного) введения препарата по схеме: внутрисуставно по 2 мл 2 раза в неделю (6 инъекций) + внутримышечно по 1 мл в дни, «свободные» от внутрисуставных инъекций (всего 15 инъекций);
- переносимость препарата хорошая, побочные реакции, требующие отмены препарата, возникают у 5-9% больных; легкие побочные реакции, не требующие прекращения лечения, в 14-15% случаев.

Повторный курс лечения афлутопом целесообразен через 4-6 месяцев.

Возможно *периартикулярное введение афлутопа*. Показаниями являются энтезопатии, энтезофиты, остеофиты, периартриты. Методика:

- Афлутоп вводится по 1,0 мл периартикулярно в болезненную область пораженных энтезов и остеофитов, инфильтрируя подлежащие ткани.
- Инъекции выполняются в 1-2 болезненные области дважды в неделю.
- Общее количество инъекций в каждую болезненную область — 5.
- Используется шприц с тонкой иглой.
- Анестетики не применяются.

Желательно сочетать периартикулярное введение с внутримышечным и (или) продолжить в/м введение по окончании периартикулярного по 1,0 мг/сут до 20.

При лечении афлутопом возможны побочные эффекты (не часто): преходящий дерматит, покраснение кожи и ощущение жжения в месте инъекции, у некоторых больных после внутрисуставного введения возможно кратковременное и преходящее усиление боли в суставах.

Противопоказаний к лечению афлутопом нет. Не рекомендуется применять препарат беременным женщинам и детям.

Изучение препарата проводилось преимущественно в Румынии — стране-производителе афлутопа и в Российской Федерации. Одним из первых исследований, заявленным как рандомизированное контролируемое изучение эффективности афлутопа, было исследование Л.Гроппа и соавт. (1995), в котором участвовали 150 пациентов с остеоартритом. Лечение осуществлялось в течение 1 года, проводили 2 курса лечения. Авторы отметили значительное улучшение состояния больных, леченных афлутопом внутрисуставно или одновременно внутрисуставно и внутримышечно, или только внутримышечно по сравнению с контрольной группой больных, получавших внутримышечные инъекции алоэ или ФИБС.

В последующем были выполнены исследования в России, главным образом в Институте ревматологии (Г.В.Лукина, Я.А.Сигидин, 1996; Г.В.Лукина, Я.А.Сигидин, 2001; Г.В.Лукина, Я.А.Сигидин, Н.В.Чичасова и др., 2004). Во всех этих исследованиях была показана более высокая эффективность афлутопа, в том числе более выраженная положительная динамика болевого синдрома, по сравнению с контрольными группами.

Однако О.С.Кригштейн и Г.Ш.Голубев (2008) подробно проанализировали дизайн и методологию всех исследований по лечению больных остеоартритом афлутопом и пришли к выводу о том, что в этих исследованиях имеются дефекты дизайна, проведения и анализа результатов, т.е. нет строгого соответствия всем требованиям доказательной медицины, в том числе и в тех работах, в которых демонстрировалось положительное влияние афлутопа на хрящ с помощью рентгенографии суставов. Далее О.С.Кригштейн и

Г.Ш.Голубев цитируют обзор по клинической эффективности афлутопа Межрегионального общества специалистов доказательной медицины, подготовленный в 2006 г., в котором говорится, что рандомизированных контролируемых испытаний по афлутопу в Medline не найдено, и далее делается заключение для практики: данные по эффективности препарата не найдены, не рекомендуется его использование в медицинской практике. Такое категоричное заключение Межрегионального общества специалистов доказательной медицины по афлутопу может не совпадать с мнением многих практических врачей, которые довольно широко применяют афлутоп в лечении остеоартрита и достаточно часто видят положительные результаты лечения. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования эффективности афлутопа (изучение как симптом-модифицирующего, так и структурно-модифицирующего эффекта) при остеоартрите в строгом соответствии с положениями доказательной медицины.

Следует заметить, что в национальном руководстве России «Ревматология» (2008), подготовленном под эгидой Ассоциации ревматологов России и Ассоциации медицинских обществ по качеству, в главе «Остеоартроз» афлутоп не называется и не обсуждается.

В клинических рекомендациях Ассоциации врачей общей практики и Ассоциации ревматологов России «Остеоартрит: диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов» (2006) позиция афлутопа определена следующим образом: существуют исследования невысокого методологического качества, отмечающие симптоматическую и структурно-модифицирующую эффективность комбинированного препарата афлутоп (уровень доказательности С).

Лечение диацереином

Диацереин (артродарин, диафлекс) является антрахидоновым производным, разработанным для лечения ОА (Spenser, Wilde, 1997). Диацереин и его активный метаболит реин имеют следующий механизм действия:

- угнетение синтеза и активности ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов;
- снижение чувствительности хондроцитов к ИЛ-1 за счет сокращения числа ИЛ-1-рецепторов на клеточной поверхности и увеличения синтеза естественного антагониста рецепторов к ИЛ-1;
- предотвращение экспрессии ряда генов, ответственных за развитие воспаления и деградацию хрящевой ткани;
- угнетение синтеза и активности матриксных металлопротеиназ (коллагеназы, стромелиназы) и других ферментов, активно разрушающих структурные компоненты хрящевой ткани;
- предотвращение NO-индуцированного апоптоза хондроцитов и активации металлопротеиназ, что способствует сохранности гиалинового хряща;
- стимуляция синтеза трансформирующего фактора β, участвующего в образовании хряща;
- стимуляция синтеза гликозаминогликанов, протеогликанов, гиалуроновой кислоты.

Эффективность диацереина при остеоартрозе доказана в двух мета-анализах (Fidelix T.S. и соавт., 2069 пациентов, 2006; Rintelen B. и соавт., 2637 пациентов, 2006). Диацереин достоверно и значимо уменьшал боль по сравнению с плацебо при остеоартрозе коленных и тазобедренных суставов. Структурно-модифицирующий эффект был доказан для остеоартроза тазобедренных суставов.

Препарат выпускается в капсулах по 50 мг, принимается по 1 капсуле во время еды вечером в течение первых 4 недель, затем дозу увеличивают до 2 капсул в день (утром и вечером). Прием пищи увеличивает биодоступность препарата. Капсулу нужно запивать стаканом воды. Эффект развивается через 2-4 недели, достигает максимума через 4-6 недель и сохраняется в течение 2 месяцев после окончания лечения. Возможен длительный, многомесячный прием препарата. Побочные эффекты включают диспепсию и диарею.

Р. М. Балабанова и А. К. Каптаева (2009) провели анализ исследований по лечению остеоартрита артродарином и сделали следующие заключения:

- диацерин (артродарин) является достаточно эффективным препаратом для лечения остеоартрита, что проявляется снижением выраженности боли и улучшением функции суставов;
- клинический эффект проявляется через 2-4 недели терапии и сохраняется в течение 1-3 месяцев после прекращения приема препарата;
- диацерин, вероятно, обладает структурно-модифицирующим действием, что требует дальнейшего подтверждения;
- препарат хорошо переносится, однако в отдельных случаях возможна слабо выраженная диарея, не требующая прекращения лечения.

Лечение пиаскледином

Пиаскледин представляет собой неомыляемые соединения бобов сои и авокадо, полученные из

экстрактов этих продуктов после предварительного гидролиза. Препарат выпускается в капсулах по 300 мг (экстракт масла авокадо 100 мг + экстракт масла сои 200 мг). Для лечения остеоартроза (остеоартрита) рекомендуется принимать пиаскледин по капсуле 1 раз в день, предпочтительно утром, во время еды. Курс лечения 6 месяцев. Возможно увеличение продолжительности и повторение курса лечения.

Переносимость препарата хорошая. В редких случаях возможны аллергические реакции. Противопоказанием к лечению пиаскледином является индивидуальная гиперчувствительность к препарату.

Механизм действия пиаскледина:

- противовоспалительное действие, обусловленное угнетением синтеза в суставных тканях и хряще провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 8 и простагландина E_2);
- хондропротекторное действие, способность стимулировать синтез макромолекул внутрисуставного хряща (анаболическое влияние на этот хрящ); эти эффекты пиаскледина обусловлены тем, что он стимулирует продукцию хондроцитами цитокинов трансформирующего фактора роста β1 и β2;
- антикатаболическое влияние на суставной хрящ, что связано с тем, что под влиянием пиаскледина усиливается синтез ингибитора тканевого активатора плазминогена, в свою очередь это ведет к торможению активации плазминогена и снижению активности металлопротеиназ, разрушающих матрицу хряща.

Таким образом, под влиянием пиаскледина снимается воспаление сустава (вторичный, реактивный синовиит), стимулируется синтез межклеточного вещества суставного хряща (протеогликанов и коллагена) и тормозится процесс разрушения хряща.

В литературе имеются немногочисленные сообщения о результатах исследований, посвященных эффективности лечения пиаскледином больных остеоартритом. Сообщается о наличии симптом-модифицирующего эффекта пиаскледина, под влиянием лечения этим препаратом уменьшается интенсивность боли, улучшается функция суставов, снижается потребность в НПВП по сравнению с контрольными группами больных, получавших плацебо (Blotman t al, 1997; Appelbaum и соавт., 2001; Maheu и соавт., 1998). Большой интерес представляет метаанализ 4 исследований, в которых участвовали 664 больных с остеоартритом тазобедренных или коленных суставов (Christensen и соавт., 2007). Авторы доказали симтом-модифицирующий эффект неомыляемых соединений сои и авокадо, более выраженный у больных с поражением коленных суставов. Доказательств структурно-модифицирующей активности пиаскледина не получено.

В.В.Бадокин (2004) называет пиаскледин структурно-модифицирующим препаратом для лечения остеоартрита и ссылается на рандомизированное двойное, слепое, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, выполненное Lequesne и соавт. (1996). В этом исследовании участвовали 163 больных коксартрозом, длительность лечения пиаскледином составила 24 месяца, анализировалась ширина суставной щели пораженных суставов. Сужение суставной щели после 24-месячного лечения пиаскледином было значительно меньшим, особенно при остеоартрите коленных суставов, по сравнению с группой плацебо. По мнению авторов исследования, полученные данные несомненно свидетельствуют о наличии у пиаскледина структурно-модифицирующего эффекта.

Вероятно, все-таки возможность структурно-модифицирующих свойств пиаскледина требует дальнейших исследований, которые должны быть выполнены в строгом соответствии с положениями доказательной медицины. Решение о приеме пиаскледина как хондропротекторного средства при остеоартрозе принимается врачом пока индивидуально.

В клинических рекомендациях Российской ассоциации ревматологов «Остеоартрит: диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов» (2006) отношение к пиаскледину сформулировано следующим образом:

- с целью уменьшения болей в суставах, улучшения их функции и снижения потребности в НПВП и аналгетиках при остеоартрите коленных и тазобедренных суставах можно назначать экстракт неомыляемых соединений авокадо и сои в суточной дозе до 300 мг (уровень доказательности А);
- экстракт неомыляемых соединений авокадо и сои в дозе 300 мг в сутки при остеоартрите коленных и тазобедренных суставов позволяет уменьшить боли в покое и при нагрузке, снизить функциональные ограничения и потребность в аналгетиках и НПВП, хорошо переносится и не имеет серьезных побочных эффектов (уровень доказательности А).

Лечение препаратом Бора-бора

Бора-Бора – комплексный препарат для лечения ОА на основе самого безопасного соединения

бора – фруктобората, который как субстанция защищен патентом США и производится в США по стандарту GMP.

Состав препарата: бор в составе фруктобората, витамин D3, изофлавоны сои, бромелайн, олигопроантоцианидины (из виноградных косточек), куркумин, экстракт босвеллии, экстракт имбиря, витамин С.

Форма выпуска: капсулы по 350 мг.

Бора-Бора сочетает патогенетический эффект (способствует улучшению функционального состояния хряща сустава и предупреждает дегенеративные изменения костной и хрящевой ткани) и симптоматический эффект (проявляет противовоспалительное действие, уменьшает боль, отек, нарушение подвижности).

Методика применения: при легких формах ОА в составе комплексной терапии по 1 капсуле 2-3 раза в день во время еды, при тяжелой форме – по 2 капсулы 3 раза в день, длительность курса лечения 3-6 мес. Эффект проявляется через 4 недели. Переносимость препарата хорошая.

Следует отметить, что в последнее время отсутствуют исследования по эффективности препарата Бора-Бора, выполненные с позиций доказательной медицины. В рекомендациях EULAR и других международных документах по остеоартриту лечение препаратом Бора-Бора не анализируется.

В последние годы для длительного лечения остеоартрита предложен новый комплексный препарат медленного действия, зинаксин, претендующий на звание патогенетического структурно-модифицирующего средства.

Лечение зинаксином

Зинаксин – комбинированный препарат, включающий в себя экстракт корня имбиря и глюкозамина сульфат. Выпускается в капсулах, в 1 капсуле содержится 500 мг глюкозамина сульфата и 170 мг экстракта корня имбиря. Принимается по 1 капсуле 2 раза в день.

Препарат создан по уникальной LipoCapTM – нанотехнологии, которая позволяет получить липосомальные микрокапсулы, напоминающие по структуре живую клетку, что обеспечивает максимальную биодоступность лекарственного препарата.

Глюкозамина сульфат – хондропротектор с доказанным действием, его эффективность широко изучена, и он входит в состав многих хондропротективных препаратов.

Новым в лечении ОА является применение стандартизированного растительного экстракта корней двух тщательно отобранных видов имбиря (Zingiber officinale и Alpinia galangal). Благоприятное действие корня имбиря на больных с симптомами ОА описано в народной и официальной медицине и в фармакопеях Великобритании, Японии, Швейцарии, Австрии, Китая, Египта.

Противовоспалительная активность экстракта корня имбиря была успешно доказана в экспериментальных исследованиях на культурах синовиоцитов (Altman R.D., Marcuseen K.C. Arthriris & Rheumatism 2001; 44: 2531-2538).

В качестве экспериментальной модели были использованы синовиоциты, выделенные у 9 больных остеоартрозом. Клетки культивировались в специальной среде. Была изучена экспрессия синовиоцитами циклооксигеназы-2, интерлейкина-1 и простагландина E_2 в культурах тканей, активированных ФНО-α.

- Добавление в культуральную жидкость экстракта корня имбиря в дозе 100 мкг/мл ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов, подавляет активность циклооксигеназы, 5-липоксигеназы и снижает выработку провоспалительного простагландина E_2.
- Доказано подавление экстрактом корня имбиря активности металлопротеиназ в культуре тканей синовиоцитов.
- Bliggal и соавт. (2000) в рандомизированном исследовании у 57 больных ОА показан положительный эффект зинаксина на течение заболевания.
- R.D.Altman и K.C.Marcussen (2001) в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании оценили эффективность и безопасность экстракта корня имбиря у 261 больного гонартрозом. Эффективность экстракта корня имбиря в исследуемой группе составила 63% (50% в группе плацебо). У пациентов, получавших экстракт корня имбиря, выраженность боли в положении стоя и при ходьбе снизилась на 24,5 мм, в группе плацебо – на 16,4 мм (p=0,005).
- В.Н.Коваленко (2004) сравнивал эффективность зинаксина (1 капсула 2 раза в сутки) с диклофенаком (в суточной дозе 100 мг) при 3-месячной терапии у 30 больных гонартрозом II-III стадии по Kellgren и Lawrence в возрасте 50-70 лет. Отмечено улучшение и значительное улучшение у 76,6% больных, получавших зинаксин, и только у 20% получавших диклофенак. В ходе лечения нежелательные явления (расстройство стула, тошнота) отмечены у 2 больных, принимавших зинаксин.
- Е.А.Якименко и соавт. (2004) применяли зинаксин по 1 капсуле 2 раза в сутки у 28 больных ОА II ст., причем больные продолжали принимать

https://t.me/medicinalgi

НПВП. Отмечалась положительная динамика альгофункционального индекса Лепена (92,9%). Выраженность боли по ВАШ уменьшилась более чем на 2 балла у 78,6% пациентов к 7-10 дню терапии зинаксином, снизилась суточная доза НПВП, а через 4 недели 57,1% больных отказались от приема НПВП. Отсутствовали нежелательные реакции.

- А.И.Дядык и соавт. опубликовали результаты клинического применения зинаксина у 76 пациентов ОА II-III ст. Зинаксин в стандартной дозе по 1 капсуле 2 раза в сутки оказывал положительный клинический эффект у 88% больных. Достоверно снижалась выраженность боли по ВАШ – в среднем на 22 ±11 мм, достоверно возрастала подвижность суставов – на 23±8 мм. Необходимость в дополнительной аналгетической терапии парацетамолом сохранялась только у 10 больных в течение первых 7 дней. Таким образом, зинаксин оказывает противовоспалительное и хондропротективное действие при единичных незначительных нежелательных явлениях и у ряда больных может заменить традиционную терапию НПВП.

Системная энзимотерапия остеоартрита

О системной энзимотерапии см. подробно в главе «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь отметим, что системная энзимотерапия основана на применении смесей гидролитических ферментов растительного и животного происхождения.

В.И.Мазуров и соавт. (2008) указывают на целесообразность, безопасность и хорошие отдаленные результаты применения системной энзимотерапии в комплексном лечении остеоартрита. Предлагается комбинировать системную энзимотерапию с НПВП и структурно-модифицирующими средствами. Обычно в качестве препаратов системной энзимотерапии применяют вобэнзим по 5 драже 3 раза в сутки, флогэнзим – по 2 таблетки 3 раза в сутки курсами по 2-3 месяца 2-3 раза в год. Драже принимают натощак, за 30-40 минут до еды или через 2 часа после еды, не разжевывая, запивая большим количеством воды.

Ортокин-терапия остеоартроза

Генно-инженерные противовоспалительные (антицитокиновые, биологические) препараты при остеоартрозе не получили распространения в связи с тем, что попытки их применения не привели к выраженным положительным результатам.

Известно, что провоспалительный цитокин интерлейкин-1β играет важнейшую роль в развитии остеоартроза, взаимодействуя с собственными рецепторами в хондроцитах и синовиальных клетках и вызывая повреждение внутрисуставного хряща и реактивный синовиит.

В клетках тканей сустава вырабатываются также противовоспалительные цитокины – интерлейкин-4, интерлейкин-10, интерлейкин-13, которые ингибируют секрецию интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли-α и металлопротеиназ. В 1985 г. был открыт антагонист рецепторов к интерлейкину-1 (ИЛ-1Ра), секреция которого в клетках тканей пораженного сустава стимулируется противовоспалительными цитокинами. В последующем был клонирован геном ИЛ-1Ра и сам ИЛ-1Ра был синтезирован генно-инженерным методом. Однако рекомбинантный ИЛ-1Ра имеет очень короткий период полувыведения при внутрисуставном применении, что не позволяет использовать его для лечения остеоартроза.

Ортокин-терапия – это метод лечения остеоартроза путем введения в пораженный сустав аутологичной кондиционированной сыворотки с повышенным содержанием антагониста рецепторов к интерлейкину-1 (ИЛ-1Ра).

Технология получения аутологичной кондиционированной сыворотки заключается в следующем. 50-60 мл крови пациента забирают в специальные шприцы, в которые помещены по 200 стеклянных шариков, покрытых сульфатом хрома (их предварительно инкубируют в течение 5 минут с CrSO4, затем промывают дистиллированной водой и далее автоклавируют или стерилизуют гамма-излучением). Шприцы с кровью помещают в термостат на 24 часа при температуре 37 градусов, затем центрифугируют в течение 10 минут. Полученная сыворотка хранится при температуре -20°C и вводится в пораженные суставы в объеме 2 мл. Взаимодействие крови с шариками в шприцах стимулирует синтез ИЛ-1Ра моноцитами и уровень ИЛ-1Ра повышается до такого, который достаточен для подавления активности интерлейкина-1β.

Эффективность ортокин-терапии изучена в проспективных многоцентровых исследованиях (Baltzer A., Drever R., Granrath M. и соавт., 2003) и в рандомизированном слепом контролируемом исследовании GOAT (German Orthokine Osteoarthritis Trial), проводившемся в Германии в 2000-2005 гг. (Baltzer A., Moser C., Jansen S., Krauspe R., 2009).

В клиническом исследовании GOAT ортокин-терапия для лечения остеоартроза коленного сустава проводилась по следующей *методике*: в

https://t.me/medknigi

пораженный сустав в течение 3 недель аутологичная кондиционированная сыворотка вводилась 6 раз по 2 мл.

Ортокин-терапия значительно уменьшала боль в пораженном суставе (нередко боль купировалась полностью), значительно повышалось качество жизни. Эффективность ортокин-терапии сравнивалась с лечением внутрисуставными инъекциями гиалуроновой кислоты.

Оценка терапевтического эффекта производилась на основании индекса WOMAC (он характеризует качество жизни и отражает боль, скованность и физические функции), интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале, степени удовлетворенности пациента лечением. По всем параметрам ортокин-терапия значительно превосходила эффективность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты. Через 6 месяцев после ортокин-терапии улучшение состояния отмечалось у 70% пациентов, у многих больных улучшение состояния сохранялось до двух лет.

Переносимость ортокин-терапии хорошая. У отдельных пациентов после введения в сустав аутологичной кондиционированной сыворотки отмечалось припухание и боль, но они были умеренно выраженными и преходящими (исчезали через сутки).

Хирургическое лечение остеоартрита

Наиболее актуальными методами хирургического лечения являются артроскопические манипуляции и эндопротезирование суставов.

Артроскопические манипуляции выполняются во время артроскопии. Наиболее важен лаваж коленного сустава, позволяющий удалить детрит, продукты воспаления, кровяные сгустки. Лаваж значительно улучшает самочувствие больных, купирует боли, улучшает функцию сустава. Положительный эффект лаважа продолжается около 3 месяцев.

Лаваж коленных суставов обычно показан при остеоартрите, резистентном к консервативному лечению и внутрисуставному введению глюкокортикоидов.

Иногда при артроскопии удаляется «суставная мышь», блокирующая движения в суставе.

Основными *показаниями к эндопротезированию суставов* являются:

- выраженный болевой суставной синдром, не поддающийся консервативному лечению и значительно ухудшающий качество жизни в связи с частыми и длительными обострениями заболевания;
- резко выраженные нарушения функции сустава (однако следует ставить вопрос об операции до развития значительных деформаций сустава, его нестабильности, тяжелых контрактур и атрофии мышц).

Диспансеризация

На диспансерный учет берутся больные ОА работоспособного возраста с поражением крупных суставов, в основном коленных и тазобедренных, начиная с ранних стадий.

Диспансерные больные распределяются на 4 группы:

1. Больные с компенсированным артрозом коленных суставов (без признаков реактивного синовиита или периартрита) — плановые осмотры 2 раза в год.
2. Больные с декомпенсированным артрозом коленных суставов (с явлениями рецидивирующего синовиита или периартрита) — плановые осмотры 3 раза в год.
3. Больные компенсированным и декомпенсированным коксартрозом — плановые осмотры 4 раза в год.
4. Больные коксартрозом и гонартрозом при наличии сопутствующих заболеваний (мастопатии, фибромиомы, выраженные изменения сердечно-сосудистой системы и др.) — плановые осмотры 4-5 раз в год.

Рентгенография суставов для выявления динамики прогрессирования процесса производится 1 раз в год, общий анализ крови — во время каждого посещения больным врача. При выраженных деформациях суставов необходима консультация ортопеда для своевременного решения вопроса о необходимости хирургического лечения (лечебная артроскопия, эндопротезирование пораженного сустава, артропластика и др.).

При плановых вызовах определяется необходимость госпитализации, уточняются показания для физиотерапевтического лечения, вносятся коррективы в проводимую медикаментозную терапию, в режим физической нагрузки, ЛФК, массаж. Больным первых трех групп проводят базисную терапию, включая хондропротекторы, 2 раза в году.

В конце года на каждого больного заполняется этапный эпикриз, в котором отражаются рентгенологическая стадия ДОА, терапия на всех 3 этапах (стационар, поликлиника, курорт), степень прогрессирования и эффективности диспансеризации, а также трудоустройство, переход на инва-

https://t.me/medknigi

лидность, количество дней нетрудоспособности, число обострений в днях.

Основные положения международных рекомендаций по ведению больных остеоартритом различных локализаций

Рекомендации по ведению больных с ОА коленных суставов (EULAR, 2003)

1. Оптимальная схема лечения ОА коленных суставов требует комбинации фармакологических и нефармакологических методов лечения (IB) (**табл. 71.18**).
2. Лечение ОА коленных суставов должно учитывать:
- наличие факторов риска для коленного сустава (ожирение, нежелательные механические факторы, повышенная физическая активность);
- наличие общих факторов риска (возраст, сопутствующие заболевания, полимедикация);
- выраженность болевого синдрома и функциональной недостаточности суставов;
- наличие признаков воспаления – например, выпота в суставную полость;
- локализацию и степень структурных повреждений.
3. Нефармакологическое лечение ОА коленных суставов должно включать в себя:
 - регулярные образовательные программы (IA);
 - физические упражнения (IB);
 - поддерживающие средства (трости, стельки, фиксация коленного сустава, ношение наколенника);
 - уменьшение массы тела.
4. Парацетамол – пероральный аналгетик, с которого должно начинаться лечение ОА коленных суставов и при его эффективности продолжаться в виде длительной пероральной терапии (IB).
5. Местные аппликации (НПВС, капсаицин) характеризуются клинической эффективностью и безопасностью (IB).
6. НПВС показаны пациентам, не ответившим на терапию парацетамолом. У пациентов с повышенным риском желудочно-кишечных заболеваний должны использоваться неселективные НПВС в комбинации с гастропротекторными агентами или ингибиторы ЦОГ-2 (IA).
7. Опиоидные аналгетики, с парацетамолом или без него, могут применяться у пациентов, которым противопоказаны НПВС, включая селективные ЦОГ-2-ингибиторы, или если последние неэффективны и/или плохо переносятся (IB).
8. Симптоматические препараты замедленного действия (глюкозамина сульфат, хондроитина

Таблица 71.18. Оценка уровня доказательности эффективности различных методов лечения больных с ОА коленных суставов (EULAR, 2003)

- Ацетамифен/парацетамол – IB
- Опиоидные анальгетики/другие – IB
- НПВС стандартные – IA
- НПВС – коксибы – IB
- Антидепрессанты – IB
- Местные НПВС – IA
- Капсаицин (местно)
- Половые гормоны – 2B
- Симптоматические препараты замедленного действия:
 - глюкозамин – IA
 - хондроитин –IA
 - диацереин – IB
 - авокадо/соя – IB
- Нутрицевтики – IB
- Фитопрепараты – IB
- Минералы/витамины – IB
- Образовательные программы – IA
- Физические упражнения – IB
- Регулярные телефонные контакты – IB
- Акупунктура – IB
- Лазер – IB
- Переменное электромагнитное поле – IB
- Курортотерапия – IB
- TENS – чрескожная электрическая стимуляция нервных волокон – IB
- Ультразвук – IB
- Снижение массы тела – IB
- Стельки – IA
- Ортезы (наколенники)/фиксаторы надколенника/эластические бандажи – IB
- Гиалуроновая кислота внутрисуставно – IB
- Кортикостероиды внутрисуставно – IB
- Лаваж/периодическая ирригация – IB
- Артроскопия ± дренаж – IB
- Остеотомия – III
- Уникомпартментальное протезирование сустава – III
- Тотальное эндопротезирование сустава – III

Примечание: Категории доказательности данных и обоснованность (сила) рекомендаций применения различных терапевтических подходов, использованные в рекомендациях Европейской антиревматической лиги по ведению больных с остеоартритом коленных суставов, представлены в табл. 71.16 на с. 1247.

https://t.me/medknigi

сульфат, неомыляемые соединения авокадо/сои, диацереин и гиалуроновая кислота) обладают симптоматическим эффектом и способностью модифицировать структуры (IA для глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата, IB – для соединений авокадо/сои, диацереина и гиалуроновой кислоты.
9. Внутрисуставные инъекции длительно действующих кортикостероидов показаны при обострениях болей в коленном суставе, особенно при наличии суставного выпота (IB).
10. Замещение (артропластика) сустава показано пациентам с рентгенологическими признаками ОА, имеющими рефрактерный болевой синдром и функциональную недостаточность коленного сустава (III).

Рекомендации для проведения последующих исследований в области ОА коленных суставов (EULAR, 2003)

1. Выявление клинических прогностических факторов ответа на фармакологическое и нефармакологическое лечение.
2. Формирование единых рекомендаций по представлению результатов клинических исследований у больных ОА коленных суставов.
3. Исследования должны включать оценку качества жизни, функциональной активности суставов и болевого синдрома.
4. Требуется уточнение диагностических возможностей новых визуальных методов исследования (МРТ, УЗИ).
5. Более широкое применение рандомизированных контролируемых исследований для оценки успешности применения нефармакологических методов терапии ОА коленных суставов.
6. Выявление наиболее рациональных и эффективных физических упражнений при ОА коленных суставов, клинических прогностических факторов ответа на фармакологическое и нефармакологическое лечение.
7. Определение тканевых эффектов, эффективности и безопасности длительного применения селективных ингибиторов ЦОГ-2. Формирование единых рекомендаций по представлению результатов клинических исследований у больных ОА коленных суставов.
8. Оценка клинической значимости структурной модификации хряща.
9. Определение четких показаний к артропластике сустава.
10. Необходима оценка эффективности и экономической выгоды от хирургического лечения.

Рекомендации по ведению больных с ОА кистей (EULAR, 2007)

Примечание: в скобках указаны уровни доказательности (**табл. 71.16**, с. 1247) и доверительный интервал.

1. Оптимальное лечение ОА кистей должно включать комбинацию фармакологических и нефармакологических методов лечения с учетом индивидуальных потребностей пациента (IV, 96%).
2. Лечение ОА кистей должно быть индивидуализированным в зависимости от локализации ОА; факторов риска (возраст, пол, неблагоприятные механические факторы), типа ОА (узелковый, эрозивный, травматический); наличия воспаления; тяжести структурных изменений; выраженности боли, степени обездвиженности, снижения качества жизни; сопутствующих болезней (включая и ОА с другой стороны) и приема других лекарственных средств; желаний и надежд больного (IV, 95%).
3. Обучение пациента методам протекции сустава (как избежать воздействия неблагоприятных механических факторов) и режиму физической активности (включение ряда двигательных и укрепляющих упражнений) для всех больных с ОА кистей (IV, 95%).
4. Местные тепловые аппликации (например, парафин или согревающие компрессы), особенно до физических упражнений, и ультразвук являются благоприятно действующими методами лечения (IV, 95%).
5. Рекомендуются шины и ортезы при базальном ОА большого пальца для предупреждения/коррекции латеральной девиации и сгибательной контрактуры (IV, 95%).
6. Локальная терапия является более предпочтительной по сравнению с системной терапией, особенно при умеренных несильных болях и небольшом числе пораженных суставов. Местно действующие НПВС и капсаицин являются эффективными и безопасными методами лечения при ОА кистей (Ia, 95%).
7. Парацетамол является эффективным и безопасным пероральным аналгетиком первого выбора (до 4,0 г/сут) и при его эффективности предпочтителен для длительной пероральной аналгезирующей терапии (IV, 95%).
8. Пероральные НПВС должны применяться в минимальных эффективных дозах и не длительно у тех больных, которые не ответили на лечение парацетамолом. Потребность больных в лечении и ответ на лечение должны периодически повторно оцениваться. Пациентам с

https://t.me/medknigi

высоким гастроинтестинальным риском необходимо назначать неселективные НПВС вместе с гастропротективными агентами или селективные ЦОГ-2-ингибиторы. У пациентов с повышенным кардиоваскулярным риском коксибы противопоказаны и должны с осторожностью применяться неселективные НПВС (Ia, 95%).

9. SYSADOA, симптоматические лекарственные средства длительного действия (например, глюкозамин, хондроитина сульфат, неомыляемые соединения авокадо, диацереин, гиалуроновая кислота внутрисуставно) могут быть эффективны с низкой токсичностью и небольшими побочными эффектами, обладают модифицирующим эффектом, но не установлены их фармакоэкономическая польза и индивидуальные показания к их применению (Ib-IV, 95%).
10. Внутрисуставные инъекции длительно действующих кортикостероидов эффективны у больных ОА с выраженными болями, особенно в трапециеметакарпальном суставе (Ib, 95%).
11. Хирургические методы лечения (например, интерпозиционная артропластика, остеотомия, или артродез) эффективны при тяжелом базальном ОА большого пальца и должны обсуждаться у больных с выраженными болями и/или несостоятельностью сустава, когда консервативные методы лечения оказались неэффективны (III, 95%).

Рекомендации по ведению больных с ОА тазобедренных суставов (EULAR, 2005)

Рекомендации экспертов EULAR (2005) по ведению больных с ОА тазобедренных суставов основаны на анализе данных с помощью метода Дельфи и расположены в порядке значимости:

1. Оптимальная схема лечения ОА тазобедренных суставов требует комбинации фармакологических и нефармакологических методов лечения (IV).
2. Лечение ОА тазобедренных суставов должно учитывать:
 - наличие факторов риска для тазобедренного сустава (ожирение, неблагоприятные механические факторы, физическая активность, дисплазия);
 - наличие общих факторов риска (возраст, пол, сопутствующие заболевания и медикаменты);
 - выраженность болевого синдрома и функциональной недостаточности и неподвижности суставов;
 - локализацию и степень структурных повреждений;
 - желания и надежды больного.
3. Нефармакологическое лечение ОА тазобедренных суставов должно включать в себя:
 - регулярные образовательные программы (Ib);
 - физические упражнения (Ia);
 - поддерживающие средства (трости, стельки);
 - уменьшение массы тела (III).
4. Парацетамол в дозе 4 г/сут в связи с хорошей переносимостью является пероральным аналгетиком первого выбора при умеренно выраженном болевом синдроме, а при его эффективностии – пероральным аналгетиком для длительной терапии (Ia).
5. НПВС в наименьшей эффективной дозе должны быть назначены дополнительно к парацетамолу или взамен него пациентам, не ответившим на терапию парацетамолом. У пациентов с повышенным гастроинтестинальным риском должны использоваться неселективные НПВС в комбинации с гастропротекторными агентами или ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) (Ib).
6. Опиоидные аналгетики, с парацетамолом или без него, являются альтернативой для пациентов, которым противопоказаны НПВС, включая селективные ЦОГ-2-ингибиторы, или если последние неэффективны и/или плохо переносятся (Ib).
7. SYSADOA (глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, неомыляемые соединения авокадо/сои, диацереин и гиалуроновая кислота) обладают симптоматическим эффектом и низкой токсичностью, но выраженность эффекта невелика, не определены хорошо подходящие группы больных, не установлены клинические аспекты структурного модифицирующего действия и фармакоэкономические аспекты. Нет прямых доказательств благоприятного действия глюкозамина на болевой синдром и функциональные нарушения при ОА тазобедренных суставов, хотя установлена категория доказательности Ia.

 Одно рандомизированное контролируемое исследование (категория Ib) показало, что глюкозамина сульфат уменьшает боль и функциональные нарушения при ОА тазобедренного сустава. Благоприятный симптоматический эф-

https://t.me/medknigi

фект неомыляемых соединений авокадо и сои, диацереина неубедителен (категория Ib), гиалуроновой кислоты доказан плохо (категория III). Структурный модифицирующий эффект SYSADOA и его выраженность должны быть еще доказаны.

8. Внутрисуставные инъекции кортикостероидов (выполняемые под ультразвуковым или рентгеновским контролем) могут быть рассмотрены у пациентов с обострением, которые не отвечают на аналгетики или на НПВП (Ib).
9. Остеотомия и сохраняющие сустав операции должны обсуждаться у молодых больных с симптоматикой ОА тазобедренных суставов, особенно при наличии дисплазии или varus-valgus – деформации (III).
10. Замещение (артропластика) сустава показано пациентам с рентгенологическими признаками ОА тазобедренных суставов, имеющими рефрактерный болевой синдром и функциональную недостаточность тазобедренного сустава (III).

Таблица 71.19. Терапевтический эффект различных способов лечения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов на основании критического анализа рекомендаций и систематических обзоров имеющихся доказательных данных (The Osteoarthritis Research Society International, 2007, 2009)

Способ лечения	ТЭ в отношении боли (95% ДИ)	ТЭ в отношении функции (95% ДИ)
Телефонный контакт	0,12 (0-0,24)	0,07 (0-0,15)
Образовательные программы	0,06 (0,03-0,10)	0,06 (0,02-0,1)
Силовые упражнения для коленного сустава	0,32 (0,23-0,42)	0,32 (0,23-0,41)
Аэробные упражнения для коленного сустава	0,52 (0,34-0,7)	0,46 (0,25-0,67)
Упражнения для тазобедренного сустава	0,38 (0,08-0,68)	НД
Упражнения в воде для гонартроза и *коксартроза*	0,19 (0,04-0,35)	НД
Снижение массы тела	0,20 (0,00-0,39)	0,69 (0,24-1,14)
Акупунктура	0,35 (0,15-0,55)	НД
Электромагнитная терапия	0,16 (-0,08-0,39)	НД
Парацетамол	0,14 (0,05-0,22)	НД
НПВП	0,29 (0,22-0,35)	НД
ЦОГ-2-ингибиторы	0,44 (0,33-0,55)	НД
Локальные НПВС	0,44 (0,27-0,62)	0,36 (0,24-0,48)
Опиоиды	0,78 (0,59-0,98)	НД
Кортикостероиды внутрисуставно	0,58 (0,30-0,87)	0,06 (-0,17-0,30)
Гиалуронаты в/суставно	0,60 (0,37-0,83)	0 (-0,23-0,23)
Глюкозамина сульфат	0,58 (0,30-0,87)	0,07 (-0,08-0,21)
Глюкозамина гидрохлорид	-0,02 (-0,15-0,11)	НД
Хондроитина сульфат	0,75 (0,5-1,01)	НД
Диацереин	0,24 (0,08-0,39)	0,22 (0,1-0,42)
Неомыляющиеся соединения авокадо/сои	0,38 (0,01-0,78)	НД
Шиповник	0,37 (0,13-0,60)	НД
Лаваж/дебридмент	0,21 (-0,12-0,54)	НД

Примечание: ТЭ – величина терапевтического эффекта: ≤ 0.2 малая; 0.5 – умеренная, ≥ 0.8 большая, НД – нет данных.

https://t.me/medmigi

Рекомендации по лечению остеоартрита тазобедренных и коленных суставов Международного исследовательского общества остеоартрита (OARSI, the Osteoarthritis Research Society International, 2008)

- Оптимальное лечение ОА коленного и тазобедренного сустава должно включать как фармакологические, так и нефармакологические методы лечения **(табл. 71.19)** (СД 96%).
- Начальное лечение ОА должно вовлекать самого больного в процесс лечения, предлагая информацию по изменению стиля жизни, упражнениям, снижению веса для больных с избыточным весом (СД 96%).
- Ежемесячный телефонный контакт с больным помогает улучшить его клиническое состояние (СД 66%).
- Консультация физиотерапевта / специалиста по ЛФК эффективна для выбора упражнений и использования вспомогательных средств для ходьбы (СД 89%).
- Вспомогательные средства для ходьбы помогают уменьшить болевой синдром и улучшить функцию суставов (СД 96%).
- Среди больных ОА колена с неустойчивостью в суставе поддерживающая шина помогает уменьшить боль, увеличить стабильность и предотвратить риск падения (СД 76%).
- Термальные средства могут помочь больным с ОА колена, хотя для использования льда нет достаточно веских доказательств (СД 64%).
- Чрескожная электростимуляция помогает в краткосрочном лечении болевого синдрома у больных с ОА колена и ТБС (СД 58%).
- Акупунктура помогает при ОА колена (СД 59%).
- Ацетаминофен является препаратом выбора для начала фармакологического лечения ОА. Дозы до 4 граммов в день должны быть применены прежде, чем начинать подключать другие препараты (СД 92%).
- НПВС должны использоваться в минимальной эффективной дозе, избегая при этом их долговременного использования. Они должны выписываться вместе с препаратами для защиты желудочно-кишечного тракта, такими как мизопростол или блокаторы протонового насоса. НПВС должны использоваться с особой осторожностью у больных с риском сердечно-сосудистых заболеваний (СД 93%).
- НПВС местного применения и капсаицин могут эффективно применяться как монотерапия, так и в качестве дополнительных средств лечения ОА колена (СД 85%).
- Пациенты с ОА колена с болями от средней до тяжелой степени могут лечиться с помощью внутрисуставных инъекций (СД 78%).
- Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты дают отдаленный, но долговременный эффект по сравнению с инъекциями кортикостероидов (СД 64%).
- Лечение глюкозамина сульфатом и/или хондроитина сульфатом может обеспечить симптоматический эффект у больных ОА КС. При отсутствии ответа в течение 6 мес. прием этих препаратов следует прекратить (Ia — глюкозамин, Ia — хондроитин).
- У больных с симптомным ОА КС глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат могут обладать структурно-модифицирующим эффектом, а диацереин может обладать структурно-модифицирующими эффектами при симптомном ОА ТС Ib (КС), Ib (ТС).
- Использование слабых опиоидов и наркотических аналгетиков может быть рассмотрено для лечения рефрактерного болевого синдрома при ОА КС и ТС в тех случаях, когда другие средства оказались неэффективными или противопоказаны.
- Сильные опиоиды должны использоваться только в исключительных случаях при выраженной боли. У таких пациентов следует использовать нефармакологические методы лечения и рассмотреть необходимость хирургического вмешательства — Ia (слабые опиоиды), IV (сильные опиоиды), IV (другие средства).

72 Лечение подагры

Подагра – хроническое метаболическое заболевание, связанное с нарушением обмена мочевой кислоты, характеризующееся повышением ее уровня в крови (гиперурикемия) и отложением кристаллов натриевой соли мочевой кислоты в суставах и околосуставных тканях, почках и других органах. Это клинически проявляется чаще всего рецидивирующим острым артритом, образованием подагрических узлов (тофусов), поражением почек (подагрическая нефропатия).

Подагрой страдает около 0,1% населения, преимущественно мужчины, наиболее часто в возрасте 45-55 лет. Choi и соавт. (2004) указывают, что около 2% мужчин старше 30 лет и женщин старше 50 лет болеют подагрой, а к 80-летнему возрасту подагра регистрируется у 9% мужчин и у 6% женщин.

Считаем целесообразным привести классификацию подагры, потому что индивидуальное лечение каждого больного зависит от классификационной формы заболевания. Классификация подагры согласно МКБ-10 приведена в **табл. 72.1**.

Таким образом, согласно классификации МКБ-10, различают подагру идиопатическую (первичную) и вторичную, вызванную другим заболеванием или приемом каких-либо лекарственных препаратов.

Большое распространение получила *клиническая классификация подагры*, представленная в **табл. 72.2**.

Подагра развивается в результате нарушения метаболизма мочевой кислоты, накопления ее в крови с последующим отложением кристаллов натриевой соли мочевой кислоты (уратов) в органах и тканях. Отложения уратов в тканях (тофусы) – характернейшая особенность подагры. Наиболее характерная локализация отложений уратов – это ткани суставов (синовиальная оболочка, хрящ, капсула сустава), эпифизы костей, надкостница, околосуставные ткани (сухожилия, связки), почки (ураты откладываются в интерстициальной ткани, в просвете канальцев и их стенке, в чашечках, лоханках). Реже ураты откладываются в других органах и тканях: в печени, желудочно-кишечном тракте, легких, плевре, нервах и др.

Большое значение для правильности лечения имеет определение типов подагры в зависимости от механизма накопления мочевой кислоты в крови. С этой точки зрения предлагается выделять метаболический, гипоэкскреторный и смешанный типы подагры.

Метаболический тип подагры характеризуется значительно повышенным синтезом мочевой кислоты в организме, этот тип встречается приблизительно у 10% всех больных. При метаболическом типе в связи с гиперпродукцией мочевой кислоты наблюдается и повышенная ее экскреция с мочой (более 750-1000 мг мочевой кислоты в сутки при обычной диете). Гиперпродукцию мочевой кислоты (метаболический тип подагры) можно разделить на 2 подтипа в зависимости от факторов, к ней приводящих:

А. Гиперурикемия, развивающаяся в связи с *генетически обусловленным дефектом* двух ферментов, участвующих в метаболизме пуриновых нуклеотидов (дефицит гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы и повышение активности 5-фосфорибозил-1-синтетазы), с увеличенным синтезом мочевой кислоты. Эти ферменты контролируются генами, сцепленными с Х-хромосомой. Гиперурикемия, обусловленная названными дефектами ферментов, наблюдается очень редко. Выраженность дефицита фермента гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы бывает различной и обусловливает различия в клинической симптоматике. Полный ее дефицит – *синдром Леша-Найхена* – проявляется не только развитием подагры, но и выраженными нарушениями со стороны нервной системы и психического статуса (спастичность, хореоатетоз, умственная

Таблица 72.1. Классификация подагры согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)

Рубрика	Форма заболевания
М 10	Подагра
М 10.0	Идиопатическая подагра
М 10.1	Свинцовая подагра
М 10.2	Лекарственная подагра
М 10.3	Подагра, обусловленная нарушением почечной функции
М 10.4	Другая вторичная подагра
М 10.9	Подагра неуточненная

https://t.me/medknigi

отсталость, агрессивность). При частичном дефиците указанного фермента характерно развитие подагры в 20-30 лет, неврологические и психические нарушения обычно отсутствуют или выражены незначительно.

Б. *Вторичная гиперурикемия метаболического типа* развивается при хронических гемолитических состояниях, при проведении цитостатической терапии, гемобластозах (при этих ситуациях наблюдается распад клеток), алкоголизме. *Основные причины* вторичных гиперурикемии и подагры, обусловленных гиперпродукцией мочевой кислоты:

- Гемобластозы (острые и хронические лейкозы, миеломная болезнь, лимфомы).
- Истинная полицитемия и симптоматические эритроцитозы (например, при врожденных пороках сердца, при хронических заболеваниях легких, протекающих с выраженной дыхательной недостаточностью).
- Гипернефрома.
- Врожденная гемолитическая анемия, гемоглобинопатии.
- B_{12}-дефицитная анемия и другие мегалобластные анемии.
- Болезнь Виллебранда – врожденный дефект коагуляции, обусловленный нарушением синтеза основного крупномолекулярного компонента фактора VIII (фактора Виллебранда).

Таблица 72.2. Клиническая классификация подагры

1. Этиопатогенетические формы
- 1.1. Первичная (идиопатическая) подагра
- 1.2. Вторичная подагра (вызванная другим заболеванием или лекарственными препаратами)

2. Типы в зависимости от механизма накопления мочевой кислоты
- 2.1. Метаболический тип подагры
- 2.2. Гипоэкскреторный тип подагры
- 2.3. Смешанный тип подагры

3. Формы в зависимости от клинического течения
- 3.1. Бессимптомная гиперурикемия
- 3.2. Острый подагрический артрит
- 3.3. Хронический подагрический артрит с образованием тофусов
- 3.4. Интермиттирующий (рецидивирующий) артрит – с возникновением повторных приступов острого подагрического артрита с последующим бессимптомным (светлым) периодом
- 3.5. Подагра с развитием мочекаменной болезни
- 3.6. Подагра, осложнившаяся развитием подагрической нефропатии
- 3.7. Подагра, протекающая с другими висцеропатиями

4. Степени тяжести течения: легкая, средней тяжести, тяжелая
- *Легкая* – приступы артрита повторяются не чаще 2 раз в год, вовлекается не более 2 суставов, тофусы отсутствуют или единичные; висцеропатии отсутствуют
- *Тяжелая* – приступы более 5 раз в год, множественные артропатии с костно-суставной деструкцией, тофусы, нефропатия, другие висцеропатии
- *Средней тяжести* – занимает промежуточное положение, нефропатия выражена умеренно, признаков хронической почечной недостаточности нет, другие висцеропатии обычно отсутствуют

5. Рентгенологические стадии хронического подагрического артрита (Е.Кавеноки-Минц, 1987)
- I – крупные кисты в субхондральных и более глубоких отделах костей, возможно (но не всегда) уплотнение мягких тканей
- II – крупные кисты вблизи суставов и мелкие эрозии на суставных поверхностях костей, постоянные уплотнения околосуставных мягких тканей, иногда с кальцификатами
- III – большие эрозии суставных поверхностей костей, но менее чем на 1/3 суставной поверхности, остеолиз эпифиза, нередко и в диафизе (внутрисуставной остеолиз), возможна деструкция хряща и сужение суставной щели; значительное уплотнение мягких околосуставных тканей с отложением кальция

6. Функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата
- I ст. – трудоспособность сохранена
- II ст. – трудоспособность нарушена, способность к самообслуживанию сохранена
- III ст. – нарушена способность к самообслуживанию

https://t.me/medknigi

- Гиперпаратиреоз.
- Болезнь Гоше – наследственное нарушение липидного обмена, характеризующееся накоплением в ретикулогистиоцитарных клетках печени, селезенки, лимфоузлов, костного мозга глюкоцереброзида.
- Гликогенозы I, III, V, VII типов – наследственное нарушение углеводного обмена, характеризующееся накоплением гликогена в органах и тканях (прежде всего в печени)
- Тяжелые, длительные физические нагрузки с перегрузкой скелетной мускулатуры, а также рабдомиолиз.
- Псориаз (особенно длительно протекающий, с обширным поражением кожи).
- Длительно существующая гипоксемия любого генеза.
- Избыточное и длительное употребление в пищу продуктов, богатых пуринами.
- Злоупотребление алкогольными напитками (особенно пивом, вином).

Гипоэкскреторный тип подагры обусловлен в первую очередь нарушением экскреции мочевой кислоты с мочой (менее 700 мг за сутки). Именно этот тип развития подагры является самым частым, он наблюдается у 90% больных. Основные причины вторичной гиперурикемии и подагры, обусловленных замедлением выведения мочевой кислоты почками:

- Хроническая почечная недостаточность.
- Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, в том числе вызванный интоксикацией свинцом, саркоидозом, бериллиозом (подагра развивается в 50% случаев свинцовой интоксикации).
- Ацидоз, кетоацидоз, молочнокислый ацидоз.
- Поликистоз почек.
- Гипотиреоз.
- Синдром Бартера – аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, характеризующееся нарушением функции почечных канальцев, проявляющееся развитием гипокалиемии, гипохлоремии, метаболического алкалоза.
- Состояние обезвоживания.

Смешанный тип подагры характеризуется одновременно гиперпродукцией мочевой кислоты и нарушением ее экскреции с мочой.

Важно выяснить причины и обстоятельства развития вторичной подагры, так как иногда возможно уменьшение влияния или даже полное устранение причин гиперурикемии. Вторичная гиперурикемия и подагра также могут быть обусловлены как повышенным образованием мочевой кислоты, так и снижением ее экскреции с мочой (см. выше).

Существует ряд лекарственных препаратов, прием которых (особенно длительный) способствует развитию гиперурикемии и обострению уже существующей подагры.

Лекарственные средства, вызывающие гиперурикемию:

- аспирин в низких дозах;
- варфарин;
- витамин B_{12};
- диуретики; в первую очередь тиазидные;
- леводопа;
- никотиновая кислота;
- цитостатики;
- циклоспорин, этамбутол.

А.М.Максудова и соавт. (2008) указывают, что вторичная подагра имеет следующие характерные особенности:

- более старший возраст больных;
- большая частота заболеваемости у женщин;
- отсутствие семейных случаев заболевания;
- более высокие показатели гиперурикемии и урикозурии;
- частое образование конкрементов в почках.

Диагностика подагры

Приступать к лечению подагры следует только при полной уверенности в диагнозе. Поэтому считаем необходимым привести диагностические критерии подагры.

Диагностические критерии ВОЗ (2000), предложенные ранее Wallace (1997):

А. Обнаружение характерных кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости.

Б. Наличие тофусов, в которых подтверждено содержание кристаллов моноурата натрия химическим методом или поляризационной микроскопией.

В. Наличие 6 из 12 перечисленных ниже признаков:

- более одной атаки острого артрита в анамнезе;
- максимальное воспаление сустава в первый день болезни;
- моноартрит;
- гиперемия кожи над пораженным суставом;
- припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе;
- одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава;
- одностороннее поражение суставов стопы;
- узелковые образования, подозрительные на тофусы;
- гиперурикемия;
- асимметричное воспаление плюснефаланго-

вого сустава;

- субкортикальные кисты без эрозий (при рентгенографии);
- отсутствие микроорганизмов в культуре синовиальной жидкости.

По мнению Wallace и соавт. (1997), 5 и более признаков из перечисленных встречаются у 95,5% больных подагрой в ранней стадии заболевания.

Для точной диагностики подагры как во время обострения (острый подагрический артрит), так и в межприступном периоде общепринятым является обнаружение кристаллов моноуратов натрия в суставной жидкости или в пунктате тофуса методом поляризационной микроскопии. Кристаллы моноурата натрия имеют игольчатый вид и обладают сильным двойным отрицательным лучепреломлением. Это настолько важно для подтверждения диагноза и дифференциальной диагностики подагры, что рекомендуется определение кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости, полученной из воспаленного сустава у больного с отсутствием какого-либо определенного диагноза (для исключения возможного диагноза подагры).

При невозможности произвести исследование суставной жидкости или пунктата тофуса методом поляризационной микроскопии диагноз подагры и острого подагрического артрита ставится на основании клинических признаков и гиперурикемии (особенно актуально наличие таких симптомов, как интермиттирующее воспаление I плюснефалангового сустава, быстрое появление резко выраженной яркой гиперемии кожи и отека, причем все указанные явления достигают максимального развития в течение 6-12 часов).

В 1963 г. были опубликованы Римские диагностические критерии подагры. Сегодня ими пользуются реже, однако они представляют определенный интерес; в частности, уровни мочевой кислоты в крови, свидетельствующие о гиперурикемии, близки к тем, которые предложены в рекомендациях EULAR 2006 г.

Римские диагностические критерии подагры (1963):

1. Содержание мочевой кислоты в крови, превышающее 420 мкмоль/л у мужчин и 360 мкмоль/л у женщин.
2. Наличие тофусов.
3. Наличие кристаллов мочекислого натрия в синовиальной жидкости или отложение его в тканях, обнаруженное при химическом или микроскопическом исследовании.
4. Четкие анамнестические сведения о пораженных суставах (опухание с приступами болей). Эти приступы на ранних этапах должны характеризоваться внезапным началом с острой болью и полной клинической ремиссией, наступающей через 1-2 недели.

Диагноз подагры считается определенным при наличии у больного 2 критериев.

В 2006 г. Европейская антиревматическая лига опубликовала рекомендации по диагностике подагры. Эксперты EULAR перечисляют в рекомендациях наиболее значимые признаки подагры (клинические, рентгенологические, лабораторные, в том числе данные поляризационной микроскопии) и сопутствующие состояния. Сила рекомендаций выражена в аналоговой визуальной шкале в мм (от 0 до 100 мм). По своей силе рекомендации располагаются по степени убывания таким образом: наибольшую силу имеет рекомендация 3, далее – рекомендации 2, 7, 6, 10, 4, 1, 9, 5, 8.

В нашем руководстве рекомендации перечисляются последовательно, по порядку номеров.

Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2006):

1. Острая атака с быстрым развитием выраженной боли и воспаления, достигающих максимума в течение 6-12 часов, особенно если они сопровождаются эритемой, высокоподозрительны в отношении микрокристаллического воспаления, хотя и неспецифичны для подагры.
2. При типичных проявлениях подагры (интермиттирующее воспаление I плюснефалангового сустава и гиперурикемия) клинический диагноз достаточно точен, но его необходимо подтвердить наличием кристаллов моноурата натрия.
3. Наличие кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или в содержимом тофуса позволяет определенно поставить диагноз подагры.
4. Рутинное выявление кристаллов моноурата натрия рекомендуется в любой синовиальной жидкости, полученной из воспаленного сустава у больных без точного диагноза.
5. Выявление кристаллов моноурата натрия в невоспаленном суставе помогает диагностике подагры в межприступном периоде.
6. Подагра и сепсис могут сосуществовать, поэтому при подозрении на септический артрит окраска по Граму и исследование культуры синовиальной жидкости должны выполняться даже в случае идентификации кристаллов моноурата натрия.

7. Гиперурикемия — наиболее важный фактор риска развития подагры, в то же время сывороточный уровень мочевой кислоты не является критерием исключения или подтверждения подагры: у многих пациентов с гиперурикемией подагра не развивается, а во время острой атаки болезни сывороточный уровень мочевой кислоты может быть нормальным. Предлагается считать гиперурикемией уровень мочевой кислоты в сыворотке крови > 360 мкмоль/л.
8. Почечную экскрецию мочевой кислоты нужно определять у больных с семейным анамнезом подагры, с ранним ее началом (до 25 лет) и наличием мочекаменной болезни.
9. Рентгенологическое исследование суставов помогает в проведении дифференциальной диагностики и установлении типичных признаков хронической подагры, но бесполезно для ранней диагностики.
10. Необходимо выявлять факторы риска развития подагры и сопутствующие болезни, включая метаболический синдром (ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия, артериальная гипертензия).

Таким образом, Европейская антиревматическая лига (EULAR) подчеркнула, что определение кристаллов натриевой соли мочевой кислоты в синовиальной жидкости или в содержимом тофуса методом поляризационной микроскопии является золотым стандартом диагностики подагры.

Лечебная программа при первичной подагре

1. Купирование острого приступа подагры.
2. Длительное перманентное лечение.
 - 2.1. Режим.
 - 2.2. Нормализация массы тела.
 - 2.3. Исключение алкоголя.
 - 2.4. Лечебное питание.
 - 2.5. Лечение средствами, уменьшающими гиперурикемию (урикодепрессантами и урикоэлиминаторами), и методами эфферентной терапии.
 - 2.6. Физиотерапевтическое лечение.
 - 2.7. Фитотерапия.
 - 2.8. Санаторно-курортное лечение.
 - 2.9. Хирургическое лечение.
3. Лечение висцеральных поражений и сопутствующих заболеваний.
4. Диспансеризация.

Купирование острого приступа подагры

Механизм развития острого подагрического приступа

Важнейшим обстоятельством, вызывающим развитие острого подагрического приступа, является отложение кристаллов моноурата натрия в суставах и периартикулярных тканях. Кристаллы моноурата натрия взаимодействуют (фагоцитируются) с моноцитами, макрофагами, синовиоцитами A, B, нейтрофильными лейкоцитами, остеобластами, в результате чего начинается интенсивный синтез биологически активных веществ, вызывающих воспаление суставов и интенсивные боли:

- провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли-α;
- провоспалительных метаболитов арахидоновой кислоты лейкотриенов;
- оксида азота (это биологически активное вещество вырабатывается хондроцитами под влиянием кристаллов моноурата натрия (Lui и соавт., 2004) и обладает при подагре выраженным провоспалительным действием);
- провоспалительных простагландинов (они синтезируются под влиянием экспрессии ЦОГ-2 в лейкоцитах);
- лизосомальных ферментов (они выходят из лизосом лейкоцитов и других клеток);
- макрофагальных воспалительных белков.

В патогенезе заболевания ведущую роль играют нейтрофилы. Вышеперечисленные цитокины и другие факторы воспаления усиливают приток нейтрофилов в полость сустава. Кристаллы моноурата натрия покрываются IgG, взаимодействуют с Fc-рецепторами на поверхности нейтрофилов и фагоцитируются нейтрофилами, после чего начинается гиперпродукция провоспалительных факторов и выделение агрессивных лизосомальных ферментов. Большое значение в развитии острого подагрического приступа играет активация системы комплемента и кининовой системы.

Как известно, подагрический приступ способен самокупироваться. Приступ средней тяжести может закончиться в течение 2 дней, более тяжелая подагрическая атака — через 5-7 и даже 10 дней. Механизмы самокупирования подагрического приступа окончательно не ясны, но вероятными факторами самостоятельного прекращения подагрической атаки являются следующие:

- индукция кристаллами моноурата натрия синтеза не только воспалительных, но и антивоспалительных медиаторов, прежде

https://t.me/medknigi

всего, продукции моноцитами ключевого противовоспалительного гуморального медиатора — трансформирующего фактора роста-β (ТФР-β) и антагониста рецепторов ИЛ-1 и ИЛ-10;

- снижение «провоспалительного» потенциала кристаллов моноурата натрия за счет связывания на своей поверхности аполипопротеина В (апо-В) и апопротеина Е (апо-Е). В синовиальной жидкости во время подагрической атаки присутствует большое количество апо-Е (он синтезируется макрофагами). Исследованиями Terkeltaub и соавт. (1991) установлено, что кристаллы моноурата натрия, покрытые апо-В, теряют способность индуцировать дегрануляцию нейтрофилов и обусловлено это способностью апо-В вытеснять IgG с поверхности кристаллов моноурата натрия, в связи с чем они больше не способны вызывать активацию нейтрофилов;
- индукция кристаллами моноурата натрия экспрессии активированных γ-рецепторов пролифератора пероксисом (PPAR-γ) в моноцитах и макрофагах. Исследованиями Ricote и соавт. (1999), Iwashita и соавт. (1999), Nagy и соавт. (1998) установлена экспрессия PPAR-γ-рецепторов не только в клетках жировой ткани, но и в моноцитах и макрофагах. Установлено, что активация PPAR-γ-рецепторов в этих клетках опосредует синтез антивоспалительных простагландинов;
- активация системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, повышенный синтез кортикотропина, меланоформного гормона, которые обладают выраженным противовоспалительным эффектом.

Общие мероприятия при приступе подагры

При остром приступе подагры больному необходимо предоставить полный покой, особенно больной конечности. Следует придать возвышенное положение больной ноге, подложить под нее подушечку, в случае выраженной воспалительной реакции к больному суставу приложить пузырь со льдом, снегом, а после стихания боли — согревающий компресс. Рекомендуется обильное питье (2-2,5 л жидкости в день — щелочные растворы, разведенный лимонный сок, кисели, компоты, молоко).

Медикаментозное купирование приступа подагры

Применение колхицина

Колхицин (Колхикум-дисперт, Solvay) — препарат, полученный из безвременника, выпускается в таблетках по 0,5 мг, является наиболее сильным средством, купирующим острый подагрический приступ. Механизм действия колхицина заключается в следующем:

- тормозит миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, снижает фагоцитарную и метаболическую активность; эти свойства колхицина обусловлены тем, что он связывается в клетках с тубулином, вызывает деполимеризацию и распад микротрубочек, ослабляет секрецию факторов хемотаксиса лейкоцитов;
- ингибирует секрецию и выброс провоспалительных цитокинов, лейкотриенов, простагландинов лейкоцитами и синовиоцитами (противовоспалительный эффект);
- задерживает отложение кристаллов моноурата натрия в суставе;
- тормозит дегрануляцию тучных клеток и выделение ими гистамина (антигистаминное действие);
- увеличивает чувствительность центров гипоталамуса к жаропонижающим средствам.

Лечение подагрического приступа колхицином следует начинать как можно раньше (оптимально — в продромальном периоде).

В начале суставного криза, до возникновения отечности сустава, больной сразу принимает 2 таблетки колхицина (1 мг), затем по 1 мг каждые 2 ч или по 0,5 мг каждый час, но не более 8 таблеток (4 мг) в первые сутки с последующим постепенным снижением дозы, т.е. на 2-й и 3-й день дозу уменьшают на 1 и 1,5 мг в сутки, на 4-й и 5-й день — на 2 и 2,5 мг в сутки соответственно.

После прекращения приступа колхицинотерапию продолжают в течение 3-4 дней, постепенно уменьшая дозу препарата.

Улучшение наступает обычно в течение 12 ч от начала лечения. Действие колхицина чрезвычайно специфично для подагры (ни при каком другом артрите препарат не оказывает такого купирующего влияния, как при подагре). Препарат эффективен у 90% больных. Отсутствие лечебного эффекта обычно обусловлено поздним применением препарата.

Колхицин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации в крови через 0,5-2 ч после приема. Колхицин и его метаболиты выводятся в основном кишечником и в меньшей мере почками (10-20%).

Колхицин вызывает побочные явления со стороны ЖКТ (понос, тошнота, реже рвота, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, периферическая нейропатия), вследствие чего приходится снижать дозу или даже отменять препарат. Понос может быть упорным и мучительным. Чтобы предотвратить его, одновременно с колхицином раньше рекомендовали назначать препараты висмута или использовать комбинированный препарат *колхимакс* (1 мг колхицина, 15 мг фенобарбитала, 12,5 мг опия).

При тяжелых подагрических приступах колхицин можно применять внутривенно (1 мг препарата в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида медленно, в течение дня следует повторно вводить по 1 мг через каждые 6 часов, суточная доза составляет 4-6 мг). После в/в введения колхицина его нельзя принимать внутрь минимум в течение 7 дней.

Лечение колхицином противопоказано при почечной недостаточности с азотемией, при сердечной недостаточности, язвенной болезни желудка, беременности, печеночной недостаточности.

Лечебный эффект колхицина используется в качестве диагностического теста: в случае своевременного применения в достаточных дозах воспалительные изменения со стороны суставов, обусловленные подагрой, исчезают в течение 48 ч.

Купирование острого подагрического приступа применением нестероидных противовоспалительных препаратов

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) многие ревматологи вполне обоснованно считают препаратами первого ряда для купирования острой подагрической атаки, потому что они более доступны и не менее эффективны, чем колхицин. В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) начинать купирование подагрического приступа при отсутствии противопоказаний рекомендуется с НПВП.

В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2006 г. по лечению подагры (основные ее положения приводятся в конце главы) НПВП, наряду с колхицином, также называют препаратами первой линии для лечения острого подагрического артрита.

Подробно о НПВП, их механизме действия, побочных эффектах и противопоказаниях к ним – см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Здесь лишь отметим, что важнейшим аспектом действия НПВП при подагре является ингибирование активности ЦОГ-2 и провоспалительных простагландинов нейтрофилами в ответ на стимуляцию кристаллами моноурата натрия Колхицин, в отличие от НПВП, не оказывает влияния на быстрый синтез провоспалительного простагландина E_2.

НПВП не уступают колхицину в отношении купирования острого подагрического артрита, но значительно менее токсичны (В.Г.Барскова, 2008). В то же время, как указывают Л.Э.Атаханова и соавт. (2007), НПВП у больных острым подагрическим артритом действуют в среднем через 12-24 часа, в то время как колхицин (если он назначен в самом начале приступа) – уже в первые часы после приема.

Считается, что каких-либо преимуществ у того или другого НПВП по сравнению с другими представителями этого класса лекарственных средств в купировании острого подагрического артрита нет, важно только назначить препарат как можно раньше и в оптимальной дозе. При получении эффекта дозу НПВП через несколько дней снижают и потом препарат отменяют.

Обычно НПВП применяют в следующих дозах:

- *диклофенак натрия* (вольтарен) – в первые сутки 200 мг (50 мг 4 раза в день), в дальнейшем можно применять 150 мг в сутки (при необходимости продолжать прием в суточной дозе 200 мг). Диклофенак можно применять внутримышечно – 3 мл 2,5% раствора (75 мг) 1-2 раза в сутки. Внутримышечное введение диклофенака нередко быстрее купирует боли в суставах. Существуют продленные формы диклофенака (Вольтарен СР) – таблетки ретард 75 мг, принимаются внутрь по 1 таблетке 2 раза в день;
- *индометацин* – в первые 2 суток по 50 мг 4 раза в день, затем в течение 3 суток по 50 мг 3 раза в день, затем еще 2-3 суток – по 25 мг 3 раза в день. Можно применять продленную форму индометацина в виде препарата метиндол-ретард в таблетках по 75 мг 2 раза в день, а также метиндол в виде 3% раствора 2 мл по 2 (иногда 3) раза в сутки внутримышечно;
- *кетопрофен* (кетонал) – в капсулах по 50 мг 3-5 раз в день, максимальная суточная доза 200 мг; возможно применение препарата в виде 5% раствора по 2 мл 2 раза в сутки;

https://t.me/medknigi

- *нимесулид* – в таблетках по 100 мг 2 раза в сутки;
- *мелоксикам* (мовалис) в таблетках по 7,5-15 мг 2 раза в день (максимальная суточная доза 15 мг);
- *целекоксиб* (целебрекс) – в капсулах по 100 мг на 1 прием, возможно увеличение суточной дозы до 400 мг (200 мг 2 раза в день).

Нимесулид, мелоксикам являются селективными, а целекоксиб (целебрекс) – высокоселективным ингибитором ЦОГ-2, они значительно реже вызывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Н.В.Бунчук (1997) указывает, что предпочтение следует отдавать НПВП с быстрым началом действия и наиболее активным в противовоспалительном плане – такими препаратами он считает индометацин, диклофенак и фенилбутазон (бутадион). Ранее бутадион применялся широко, сейчас используется реже, но мы полагаем, что привести основные сведения о нем целесообразно.

Бутадион достаточно эффективен и менее токсичен, чем колхицин. Он обладает выраженным противовоспалительным, болеутоляющим, жаропонижающим действием. Быстро всасывается в ЖКТ, терапевтическая концентрация препарата достигается в течение 2 ч. Время полураспада – 72 ч, благодаря чему бутадион сохраняется в организме 21 день. Кроме того, бутадион обладает еще и урикозурическим действием. Учитывая все эти свойства, К.Кинев (1980) называет бутадион идеальным противоподагрическим средством.

Бутадион назначают следующим образом: 1-я доза – 300 мг, затем по 0,15 г через каждые 6 ч (до 800-1000 мг в сутки). В последующие дни дозу постепенно снижают (на 0,15 г ежедневно). Лечение бутадионом продолжается около недели. В связи с тем, что препарат обладает кумулирующим эффектом, внезапное прекращение лечения им не приводит к возникновению феномена «рикошета». При лечении бутадионом следует помнить о возможности развития лейкопении, агранулоцитоза, однако это бывает редко в связи с непродолжительным курсом лечения.

Следует отметить, что перечень НПВП, которые можно применять при подагре, не ограничивается названными препаратами – наиболее распространенными и чаще назначаемыми.

Купирование острого подагрического артрита глюкокортикоидами

Глюкокортикоидные препараты обладают ярко выраженным противовоспалительным эффектом (блокируют синтез провоспалительных цитокинов, простагландинов и лейкотриенов), угнетают активность системы комплемента, снижают кининовую активность, фагоцитарную функцию нейтрофилов и макрофагов и фагоцитоз ими кристаллов моноурата натрия. Это обусловливает возможность их применения для купирования острого подагрического артрита. Показаниями к назначению глюкокортикостероидов при остром подагрическом артрите являются:

- недоступность, неэффективность или непереносимость колхицина, а также наличие противопоказаний к его применению;
- неэффективность или невозможность применения НПВП в связи с язвенно-эрозивной патологией желудочно-кишечного тракта и наличием других противопоказаний (в частности, почечной недостаточности);
- длительность моно- или олигоартрита более 1 месяца, несмотря на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (А.Н.Максудова и соавт., 2008).

В.Г.Барскова, Ф.М.Кудаева (2008), А.Н.Максудова (2008), В.Г.Барскова и В.А.Насонова (2004) рекомендуют глюкокортикостероидную терапию также при хроническом подагрическом полиартрите (в этом случае рекомендуется внутривенное введение метипреда или медрола в количестве 250-500 мг однократно или двухкратно в зависимости от количества вовлеченных в процесс суставов).

Варианты применения глюкокортикостероидных препаратов при остром подагрическом артрите:

- *Внутрисуставное введение* – наиболее частый метод применения глюкокортикостероидов, дающий быстрый и четкий эффект. Чаще всего для внутрисуставного введения используют метилпреднизолон или медрол (40-80 мг в крупные суставы, 20-40 мг в мелкие суставы), триамцинолона ацетат или кеналог (40 мг в крупные суставы, 5-20 мг в мелкие суставы); дипроспан (в крупные суставы - 1 мл, в средние суставы – 0,5 мл, в мелкие – 0.25 мл). Оптимальным препаратом для внутрисуставного введения считают дипроспан (в 1 мл препарата содержится 2 мг быстродействующего глюкокортикоида бетаметазона динатрия фосфата и 5 мг медленно действующего бетаметазона дипропионата). Подробно об этих препаратах см. в главе «Лечение ревматоидного артрита». Внутрисуставное введение глюкокортикостероидов применяется при остром подагрическом артрите с поражением 1 или 2 суставов при полной уверенности в отсутствии септического артрита (следует заме-

https://t.me/medknigi

тить, что возможно сочетание подагрического и септического артрита).

- *Внутривенное введение* – метилпреднизолон (медрол) внутривенно 50-150 мг, а в тяжелых случаях – вариант малой пульс-терапии – однократно внутривенно капельно в дозе 250-500 мг.
- *Внутримышечное введение* – триамцинолон 60 мг, при необходимости можно ввести внутримышечно повторно 60 мг через 24 часа.
- *Пероральный прием* – преднизолон 40-60 мг в первые сутки с последующим снижением дозы по 5 мг каждый день (В.Г.Барскова, Ф.М.Кудаева, 2008). А.Н.Максудова и соавт. (2008) рекомендуют метилпреднизолон внутрь в суточной дозе 20 мг (редко 30 мг) в течение 2-5 дней с быстрым снижением дозы и полной отменой препарата в течение 2 недель.

О побочных эффектах глюкокортикоидной терапии и противопоказаниях к ней см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Противопоказаниями к внутрисуставному введению глюкокортикостероидов при остром подагрическом артрите являются:

- неуверенность в диагнозе подагрического артрита;
- септический артрит;
- гнойничковое поражение кожи вблизи сустава, в который предполагается вводить глюкокортикостероид;
- резко выраженный остеопороз.

Применение кальцитонина для купирования острого подагрического артрита

Кальцитонин лосося (миакальцик) – препарат, применяемый для лечения остеопороза. Подробно о кальцитонине см. в главе «Лечение остеопороза».

Известен аналгетический эффект кальцитонина при болях, связанных с остеопорозом, переломами, остеолизом при метастазах злокачественных опухолей в кости. Механизмы обезболивающего действия кальцитонина многообразны:

- взаимодействие со специфическими рецепторами центральной нервной системы и повышение синтеза и содержания в крови эндогенных опиатоподобных соединений (эндорфинов), обладающих обезболивающим действием;
- снижение синтеза провоспалительных простагландинов и тромбоксана;
- ингибирующее влияние на костную резорбцию.

Эти же механизмы обусловливают обезболивающий и противовоспалительный эффекты кальцитонина при остром подагрическом артрите.

Широкого применения кальцитонин в лечении острого подагрического артрита пока не получил, изучение этого метода почти не производилось. Одной из первых публикаций в этом отношении является работа Г.Г.Казаковой и соавт. (2001). Авторы лечили острый подагрический артрит кальцитонином лосося в дозе 200 МЕ интраназально 2 раза в день ежедневно в течение 2 недель и пришли к выводу о том, что лечение кальцитонином сопровождается быстрым и четким улучшением. Кальцитонин быстро купировал боли в суставах, уменьшал воспалительные явления в периартикулярных тканях (у половины больных уже в первые 2 дня) и снижал потребность в НПВП. Наибольший аналгетический эффект кальцитонина отмечался у больных с длительностью заболевания до 3 лет. Побочных эффектов лечения кальцитонином не было.

Таким образом, можно рекомендовать интраназальное применение кальцитонина в дозе 200 МЕ 2 раза в день для купирования острого подагрического артрита. Лечение можно сочетать с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Местное применение лекарственных средств

Местно для купирования подагрического приступа можно использовать компрессы с 50% раствором димексида (обладает выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием), аппликации 50% раствора димексида с аналгином, новокаином, индометацином. Эффективность этих методик невелика.

Длительное, перманентное лечение (базисная терапия)

Длительное перманентное лечение подагры имеет главную цель – нормализовать обмен мочевой кислоты, задержать прогрессирование заболевания, в первую очередь поражение суставов, почек и других внутренних органов и, конечно, предупредить обострения подагры, то есть подагрические атаки в виде острого подагрического артрита, а иногда и острой почечной недостаточности, в основе которой лежит уратная нефропатия. Основной принцип базисной терапии – беспрерывное (по сути пожизненное) применение антиподагрических средств.

Режим

Рациональный режим включает создание благоприятной психоэмоциональной обстановки на работе и дома, борьбу с гиподинамией, активный образ жизни.

Нормализация массы тела

Нормализация массы тела больного является обязательным мероприятием, так как способствует снижению уровня мочевой кислоты в крови. С этой целью используют лечебное питание с ограничением жиров и легко всасывающихся углеводов, разгрузочные дни, режим физической активности, общий массаж.

Исключение алкоголя

Больному запрещается употребление алкоголя, так как возникающая после этого гиперлактацидемия тормозит почечную экскрецию уратов. В первую очередь это относится к винам (особенно к портвейну и хересу) и к пиву.

Лечебное питание

При подагре назначается лечебное питание в пределах стола № 6. Эта диета предусматривает исключение продуктов, содержащих большое количество пуринов, ограничение натрия, жира (жиры обладают гиперурикемическим действием); суммарное содержание белка нормальное, но со сниженной квотой животных белков (соотношение между растительными и животными белками приближается к 1:15); достаточное количество витаминов, количество пуринов не более 200 мкг, соли – 5-8 г.

Различают диету № 6 с нормальной и № 6е – со сниженной энергетической ценностью для лиц, страдающих подагрой в сочетании с ожирением (**табл. 72.3**).

В диету включают щелочные минеральные воды и цитрусовые для усиления выведения из организма уратов.

Пища больному дается в измельченном виде, приготовленная на пару или отваренная в воде. Овощи и фрукты рекомендуют употреблять сырыми, в вареном или запеченном виде.

Из рациона исключают: мясные и рыбные отвары, экстракты, жирные наваристые супы, жирные сорта мяса и рыбы, мясо молодых животных, внутренние органы животных и птицы. Пациентам, которым проводится длительная (не менее 6 месяцев) и эффективная медикаментозная терапия, направленная на нормализацию уровня мочевой кислоты в крови, дают мясо и рыбу не чаще 2 раз в неделю, по 100-150 г, только в отварном виде.

Э.Г.Пихлак (1970) перечисляет ситуации, когда количество пищевых пуринов должно быть минимальным: а) в начальном периоде лечения подагры; б) в периоды, когда почему-то прекращено лечение препаратами, подавляющими образование мочевой кислоты или увеличивающими экскрецию мочевой кислоты из организма; в) в ситуациях, когда эти лекарственные препараты оказались неэффективными; г) при подагре, осложненной мочекислым литиазисом; д) при остром подагрическом артрите (в этой ситуации диета должна быть абсолютно без мяса).

Общее количество свободной жидкости увеличивается до 2,5 л, если нет противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы. Рекомендуется жидкость принимать в виде чая, клюквенного морса, соков, щелочных минеральных вод.

Режим питания дробный, 5-6 раз в день небольшими порциями, в промежутках между приемами пищи – питье

Рекомендуемые продукты и блюда, входящие в диеты № 6 и 6е.

Хлеб и мучные изделия: хлеб пшеничный, ржаной, вчерашней выпечки с добавлением отрубей, ограничиваются изделия из слоеного и сдобного теста.

Мясо и птица: нежирные сорта, не более 1-2 раз в неделю в отварном виде. Отваривание мяса и птицы ведет к переходу в бульон (его употреблять нельзя) до 50% содержащихся в продуктах пуринов.

Таблица 72.3. Химический состав и энергетическая ценность двух вариантов диеты № 6 с низким содержанием пуринов

Диета	Содержание белков, г	Содержание жиров, г	Содержание углеводов, г	Энергетическая ценность, ккал
№ 6	80-90	80-90	350	2750
№ 6е	70	80	240	1950

https://t.me/medknigi

Рыба: нежирные сорта, 1-2 раза в неделю, в отварном виде.

Молочные продукты: молоко, кефир, простокваша, творог, сметана, неострый сыр.

Яйца: 1 шт. в день в любой кулинарной обработке.

Жиры: сливочное, растительное масло.

Крупы: в умеренном количестве любые.

Овощи: в любой кулинарной обработке, ограничиваются соленые и маринованные овощи.

Холодные закуски: салаты из свежих овощей, винегреты, икра кабачковая, овощная, баклажанная.

Фрукты и сладкие блюда: любые фрукты и ягоды, свежие и в любой кулинарной обработке; кремы, кисель, мармелад, пастила.

Соусы и пряности: на овощном отваре, томатный, сметанный, молочный; лимонная кислота, ванилин, корица.

Напитки: некрепкий чай и кофе с молоком, соки, морсы, квас, отвар шиповника, щелочные минеральные воды, вода кипяченая с лимонным соком.

Запрещаются: печень, почки, мозги, язык, мясо молодых животных, мясные копчености, мясные консервы, жирная, соленая, копченая рыба, рыбные консервы, мясные, рыбные, куриные, грибные бульоны, говяжий, свиной и кулинарный жир, бобовые, щавель, шпинат, цветная капуста, малина, инжир, шоколад, какао, крепкий чай, кофе.

При сочетании подагры с ожирением назначают гипокалорийный стол № 6е (в рационе сокращается количество хлебобулочных изделий, каш, легко всасывающихся углеводов, жиров).

Всем больным подагрой, в том числе при сочетании ее с ожирением, рекомендуются разгрузочные дни 1-2 раза в неделю:

- творожно-кефирный день (400 г нежирного творога и 500 г кефира);
- молочный или кефирный день (1-2 л в сутки);
- овощной день (1,5 кг овощей в любом наборе, за исключением запрещенных);
- фруктовый день (1,5 кг яблок или апельсинов).

Больным не рекомендуется полное голодание, так как оно уже в первые дни приводит к увеличению урикемии.

Примерное меню диеты № 6:

1. Натощак – выпить 1 стакан отвара шиповника.
2. 1-й завтрак (8 ч 30 мин.): 1 стакан чая с молоком, 1 бутерброд с маслом, салат из огурцов и помидоров с растительным маслом, творог со сметаной.
3. В 11 часов – стакан отвара черной смородины.
4. В 12 часов – 1/2 стакана теплой воды с соком, выжатым из 1/2 лимона, и сахаром.
5. В 14 часов – обед:
 - суп рисовый с картофелем, морковью, укропом, сметаной;
 - жареные капустные котлеты;
 - 1 свежее яблоко.
6. В 17 часов – 1 стакан отвара шиповника.
7. Ужин в 19 часов: жареный омлет, морковные зразы с черносливом, стакан некрепкого чая с лимоном.
8. 21 час – 1 свежее яблоко или компот из сухофруктов.

В период обострения больному назначается диета № 6е, состоящая преимущественно из жидкой пищи (молоко, молочные супы, молочнокислые продукты, кисели, компоты, овощные и фруктовые соки, жидкие каши).

Содержание пуриновых оснований и мочевой кислоты в 100 г продукта приведено в **табл. 72.4**.

Диета № 7р

При подагрической нефропатии, сопровождающейся развитием ХПН, рекомендуется диета № 7р, разработанная клиникой лечебного питания института питания РАМН России, содержащая 75% белка растительного происхождения. Количество животного белка снижается.

Рекомендуется употреблять в сутки не более 70 г белка преимущественно растительного происхождения. Жиров в диете 80-90 г в сутки, углеводов – 400-450 г, ограничивается поваренная соль. В фазе полиурии к рациону добавляют поваренную соль с учетом диуреза и выделенного за сутки количества натрия и продукты, богатые калием (курага, изюм, чернослив, урюк, виноградный, абрикосовый, апельсиновый соки). Целесообразно использование лимона и лимонного сока, которые ощелачивают мочу.

Рекомендуемые продукты и блюда, входящие в диету № 7р:

Хлеб: пшеничный, ржаной, несдобное печенье.

Супы: вегетарианские из различных овощей (за исключением гороха, бобов, цветной капусты); борщи, свекольники, щи, окрошка без мясных добавок, фруктовые супы.

Блюда и гарниры из овощей: картофель, капуста, морковь, свекла, кабачки, огурцы, помидоры, баклажаны в отварном, тушеном, сыром виде;

Таблица 72.4. Содержание пуриновых оснований и мочевой кислоты в 100 г продукта

Продукты	Пуриновые основания, г	Мочевая кислота, г
Продукты, богатые пуриновыми основаниями		
Мясо говяжье	0,04	0,01
Телятина	0,04	0,11
Баранина	0,03	0,07
Свинина	0,04	0,12
Ветчина копченая	0,02	0,05
Язык телячий	0,05	0,18
Мясной бульон	0,015	0,04
Печень говяжья	0,09	0,27
Почки говяжьи	0,08	0,24
Мозги телячьи	0,83	0,99
Легкое телячье	0,05	0,15
Курица	0,02	0,08
Гусь	0,03	0,09
Треска	0,03	0,11
Судак	0,04	0,13
Щука	0,04	0,14
Сельдь	0,06	0,2
Шпроты	0,08	0,25
Сардины	0,12	0,35
Свежие стручки бобов	0,03	0,08
Горох	0,02	0,05
Чечевица	0,05	0,1
Бобы	0,02	0,05
Белые грибы	0,02	0,05
Грузди	0,02	0,05
Шампиньоны	0,005	0,015
Цветная капуста	0,008	0,02
Шпинат	0,02	0,07
Щавель	0,05-0,15	
Продукты, бедные пуриновыми основаниями		
Молоко	-	-
Сыр швейцарский	-	-
Куриные яйца	-	-
Икра рыб	0-0,015	-
Картофель	0,002	0,006
Морковь	-	-
Салат	0,003	0,009
Белый хлеб	-	-
Черный хлеб	следы	-
Гречневая крупа	-	-
Перловая крупа	-	-
Рис	-	-
Пшено	-	-
Овсяная мука	-	-
Яблоки, груши, сливы, абрикосы, апельсины, виноград, лесные орехи, грецкие орехи	-	-

салаты и винегреты, овощные запеканки, зразы, котлеты, пудинги, шницель и другие блюда. Зелень — петрушка, укроп, лиственный салат, зеленый лук для добавления в первые и вторые блюда, в салаты.

Блюда и гарниры из муки, круп: блины, оладьи, пироги, каши, плов; голубцы, фаршированные рисом и морковью; запеканки, пудинги; макароны, вермишель.

Молоко, молочные продукты (ограничивают): молоко добавляют при приготовлении каш и других блюд; сыр, творог, сметану назначают в ограниченном количестве.

Фрукты, ягоды, сладкие блюда: фрукты и ягоды в любом виде; различные соки, компоты, кисели, муссы, варенье, мед.

Напитки: некрепкий чай, кофе, отвар шиповника, овощные и фруктовые соки, щелочные минеральные воды.

Соусы, пряности: белый соус на молоке, сметане; сладкие и кислые овощные и фруктовые подливы; хрен, редька, горчица, перец, уксус, корица, гвоздика — в ограниченном количестве.

Жиры: сливочное и растительное масло.

Запрещаются: острые и соленые блюда, мясо, рыба, птица, продукты из них, копчености, консервы; мясные, рыбные, грибные отвары, соленья, фасоль, горох, щавель, алкоголь.

Диете в лечении подагры придают огромное значение. Э.Г.Пихлак (1970) по этому поводу пишет: «диета сама по себе в большинстве случаев не излечивает заболевания, однако без нее трудно рассчитывать на достижение успеха даже при использовании наиболее эффективных методов современной терапии».

Лечение лекарственными средствами, уменьшающими гиперурикемию

Основной принцип базисной терапии подагры — длительное применение средств, нормализующих содержание мочевой кислоты в крови, так как после их отмены могут опять возобновиться приступы подагры.

Показания к длительному медикаментозному лечению подагры (применению антиподагрических средств)

1. Частые атаки подагрического артрита (3 и более на протяжении года, предшествующего наблюдению; длительность острого периода на протяжении года не менее 1,5 мес.).
2. Подагра, сопровождающаяся стойкой гипер-

https://t.me/medknigi

урикемией даже при наличии лишь одного приступа подагрического артрита.
3. Развитие или прогрессирование хронического подагрического артрита, сокращение промежутков между приступами, появление и рост тофусов.
4. Подагра с поражением почек (с почечнокаменной болезнью) при отсутствии выраженной недостаточности выделительной функции почек.

При легком течении заболевания или после первых 1-2 непродолжительных атак, сопровождающихся незначительной и нестойкой гиперурикемией, необходимо воздержаться от длительного медикаментозного лечения. Не следует прибегать к длительному медикаментозному лечению и в тех случаях, когда имеются какие-либо сомнения в диагнозе подагры, даже при наличии стабильной умеренной гиперурикемии.

Общие принципы лечения препаратами, угнетающими гиперурикемию

1. Нельзя начинать лечение этими препаратами в период острого приступа, лечение проводится только в межприступном периоде.
2. Следует принимать препараты длительно (годами). Можно делать небольшие паузы (по 2-4 недели) в период нормализации уровня мочевой кислоты в крови.
3. Необходимо учитывать тип нарушения пуринового обмена (метаболический, почечный, смешанный). Если тип не установлен, следует применять урикоингибиторы, но не урикозурические средства.
4. Следует поддерживать суточный диурез более 2 л (потребление 2,5 л жидкости в сутки), назначать средства, повышающие pH мочи (*натрия гидрокарбонат*, *уралит*, *магурлит*, *солуран*).
5. Целесообразно в первые дни лечения проводить профилактику суставных кризов *колхицином* (1 мг в сутки) или *индометацином* (75 мг в сутки).

Дифференцированное применение антиподагрических средств

Антиподагрические средства делятся на три группы:
1. *Урикодепрессивные средства* (уменьшают синтез мочевой кислоты путем ингибирования фермента ксантиноксидазы).
2. *Урикозурические средства* (повышают экскрецию мочевой кислоты путем уменьшения реабсорбции уратов и увеличения секреции в почках).
3. *Средства смешанного действия* (сочетают урикодепрессивный и урикозурический эффекты).

Перед назначением антиподагрических средств целесообразно установить тип нарушения пуринового обмена (метаболический, почечный, смешанный). Типы нарушения пуринового обмена приведены в **табл. 72.5**.

При смешанном типе подагры сочетаются оба патогенетических механизма, и этот тип клинически протекает наиболее тяжело.

Для дифференциации типа гиперурикемии, т.е. выяснения того, чем она может быть вызвана (пониженным выделением уратов почками или

Таблица 72.5. Типы нарушения пуринового обмена

	Метаболический тип (гиперпродукционная подагра)	**Почечный тип (гипоэкскреторная подагра)**
Основной патогенетический механизм	Повышенная продукция мочевой кислоты в организме	Недостаточное выделение мочевой кислоты с мочой
Частота	Встречается редко	Встречается часто
Выделение мочевой кислоты с мочой	Высокая урикозурия (более 3,6 ммоль в сутки)	Ниже нормы (менее 1,8 ммоль в сутки)
Уровень мочевой кислоты в крови	Наиболее высокий (может доходить до 0,8-0,9 ммоль/л)	Умеренное повышение
Клиренс мочевой кислоты	Нормальный	Снижен (3,0-3,5 мл в минуту)
Риск преципитации уратов в собирательных трубочках	Высокий	Небольшой
Особенности лечения	Показаны урикодепрессанты	Показаны урикозурические средства

https://t.me/medknigi

их повышенным образованием в организме), рекомендуется следующий тест (В.А.Насонова, Я.А.Сигидин, 1985).

Пациента переводят на семидневную диету с ограничением пуринов и полным запрещением алкоголя. В суточных количествах мочи, собранных отдельно за шестые и седьмые сутки, определяют содержание мочевой кислоты и таким образом устанавливают ее среднее выведение за сутки. Ориентировочно считается, что при выведении за 24 ч 600 мг (3,6 ммоль) мочевой кислоты или более подагра развивается за счет гиперпродукции уратов, а при выведении 300 мг (1,8 ммоль) и менее – вследствие их недостаточной экскреции почками.

Больным с гипоэкскреторной подагрой следует назначать урикозурические препараты, а при гиперпродукционной подагре назначают антагонисты синтеза пуринов.

У лиц с нормальным выделением мочевой кислоты (1,8-3,6 ммоль или 300-600 мг за сутки) подагра может развиваться за счет сочетания гиперпродукции и гипоэкскреции уратов. В этом случае рекомендуют назначать урикозурические средства, если суточное выделение мочевой кислоты менее 450 мг (2,7 ммоль), и ингибиторы, если оно составляет 450 мг (2,7 ммоль) и более.

Урикодепрессивные средства

Аллопуринол (гидроксипиразолопиримидин, аллупол, пуринол, милурит) – ингибирует фермент ксантиноксидазу, в результате чего нарушается превращение гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту, содержание ее в крови снижается, одновременно снижается урикозурия, поэтому нет риска образования уратных камней в мочевых путях. Препарат можно применять и при наличии почечной патологии (но без выраженной почечной недостаточности). А.Н.Максудова и соавт. (2008) указывают, что аллопуринол может применяться как при сниженной, так и при повышенной экскреции мочевой кислоты с мочой, а также у больных с нефролитиазом и даже с почечной недостаточностью. Метаболит аллопуринола оксипуринол тоже ингибирует ксантиноксидазу (**рис. 72.1**).



Рис. 72.1. Механизм действия аллопуринола.

Показания к назначению аллопуринола:
- первичная или вторичная подагра, связанная с заболеваниями крови (гемобластозы) или их лечением;
- лечение первичной или вторичной гиперурикемической нефропатии с признаками подагры или без них;
- лечение больных с рецидивирующими уратными камнями в почках;
- непереносимость урикозурических препаратов;
- гиперэкскреция мочевой кислоты (более 800 мг в сутки без диеты № 6 и более 600 мг/сут – на малопуриновой диете);
- профилактика уратных осложнений, уролитиаза или гиперурикемической нефропатии у больных лейкемией, лимфомой и злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапевтические средства, способствующие возникновению гиперурикемии;
- подагра с хронической артропатией и крупными узлами, при которой уменьшение узлов сопровождается стиханием болей и улучшением движений в суставах.

Аллопуринол (аллупол, куринол) выпускается в таблетках по 0,1 и 0,3 г.

Фармакокинетика аллопуринола. При приеме внутрь аллопуринол на 90% всасывается из желудочно-кишечного тракта. В печени происходит окисление аллопуринола до оксипуринола, который также способен ингибировать ксантиноксидазу. Максимальная концентрация аллопуринола в крови достигается уже через 30-60 минут, оксипуринола – через 15-30 часов, поэтому ксантиноксидаза ингибируется в течение 24 часов после однократного приема аллопуринола. Около 20% принятого аллопуринола выводится через кишечник, остальное количество аллопуринола и его метаболиты выводятся почками.

Методика лечения аллопуринолом: суточная доза аллопуринола зависит от тяжести подагры и уровня мочевой кислоты в крови.

Начальная доза препарата составляет 100 мг в сутки, затем ежедневно суточную дозу увеличивают на 100 мг и доводят до 200-300 мг при легких формах заболевания и до 400-500 мг при формах средней тяжести. При тяжелых формах подагры с высокой гиперурикемией максимальная доза может достигать 800 мг/сут. Пожилым пациентам такие большие дозы обычно не назначают. Дозу более 300 мг/сут делят на несколько приемов (для уменьшения реакции со стороны желудочно-кишечного тракта).

Уровень мочевой кислоты в крови начинает снижаться на 2-3-й день и достигает нормальных

https://t.me/medknigi

цифр на 7-10 день (К.Кинев, 1980). По мере снижения урикемии снижается дозировка аллопуринола, стойкая и полная нормализация урикемии обычно наступает через 4-6 месяцев, после чего назначается поддерживающая доза — 100 мг в сутки. После отмены аллопуринола уровень мочевой кислоты уже через 4-5 дней начинает нарастать.

Урежение и уменьшение интенсивности приступов, размягчение и рассасывание тофусов наблюдается через 6-12 месяцев непрерывного лечения аллопуринолом. После продолжительного лечения могут полностью исчезнуть и хронические суставные проявления. Лечение аллопуринолом продолжается многие годы, практически непрерывно (при нормальном уровне мочевой кислоты в крови возможны перерывы на 2-3 недели).

Н.В.Бунчук (1997) указывает, что аллопуринол способствует растворению уратных камней, предупреждает появление новых уратных и оксалатных камней, уменьшает выраженность подагрической нефропатии.

При недостаточности функции почек доза аллопуринола определяется величиной клиренса креатинина: при значениях клиренса более 10 мл в минуту достаточно 200 мг в сутки, при клиренсе менее 10 мл в минуту суточная доза не должна превышать 100 мг. Применение более высоких доз может привести к усугублению ХПН, так как аллопуринол блокирует пуриновый распад до ксантина, уровень которого в крови и в моче возрастает многократно, а ксантинемия и ксантинурия могут оказать вредное воздействие на почки.

Нецелесообразно проводить комбинированное лечение подагры аллопуринолом в сочетании с урикозэлиминаторами, так как при этом снижается действие аллопуринола. Это объясняется тем, что при комбинированной терапии ускоряется элиминация оксипуринола — метаболита аллопуринола и понижается ингибирование ксантиноксидазы.

Переносимость аллопуринола хорошая, в редких случаях возможны побочные явления: аллергические реакции (зуд, кожные высыпания, аллергический отек Квинке, васкулит), небольшие диспепсические явления, повышение температуры тела, слабость, головокружение, тромбоцитопения, лейкопения. В редких случаях бывает синдром гиперчувствительности к аллопуринолу, проявляющийся ухудшением функции почек, печени, кожной сыпью, лихорадкой, эозинофилией, лейкоцитозом.

В начале лечения аллопуринолом возможно появление суставных кризов в связи с мобилизацией уратов из тканей и кристаллизацией их из-за колебаний урикемии. Для профилактики суставных кризов в течение первых 10 дней лечения аллопуринолом назначают колхицин в суточной дозе 1-1,5 мг (2-3 раза по 0,5 мг) и отменяют его лишь после нормализации уровня мочевой кислоты в крови. При отсутствии колхицина можно применять НПВС.

Во время лечения аллопуринолом необходимо обеспечивать диурез в пределах 2 л и слабощелочную реакцию мочи, чтобы избежать образования ксантиновых камней (при ощелачивании мочи гипоксантин и ксантин сохраняются в растворенном состоянии).

Противопоказания к применению аллопуринола: выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, детский возраст (кроме злокачественных образований с гиперурикемией).

В последние годы появились сообщения о положительном влиянии аллопуринола на сердечно-сосудистую систему (улучшение функции эндотелия, усиление сократительной функции миокарда (Appola и соавт., 2001; Pacher и соавт., 2006). Указанные особенности аллопуринола объясняются его способностью уменьшать активность перекисного окисления липидов и, следовательно, свободно-радикальных соединений и перекисей, повреждающих миокард.

Тиопуринол — производное аллопуринола в таблетках по 0,1 г. Препарат угнетает синтез мочевой кислоты, ингибирует глутаминфосфорибозилтрансферазу, так же активен, как аллопуринол, но гораздо лучше переносится больными. Применяется в суточной дозе 300-400 мг.

В настоящее время за рубежом появились новые препараты, снижающие уровень мочевой кислоты в крови.

Расбуриказа (фастуртек) — выпускается во флаконах, содержащих 1,5 мг и 7,5 мг препарата в виде лиофилизированного порошка; является рекомбинантной ураткиназой (уратоксидаза), способствующей превращению мочевой кислоты в аллантоин и тем самым снижающей уровень мочевой кислоты в крови. В настоящее время применяется в онкологической практике для профилактики и лечения острой гиперурикемии и острого мочекислого криза, связанных с проведением химиотерапии (обычно при гемобластозах). С этой целью его вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5-7 дней. Расбуриказа может вызывать побочные действия: лихорадку, тошноту, рвоту, редко — диарею, головную боль, аллергические реакции, гемолиз. Для лечения

подагры пока не применяется.

Фебуксостат (улорик) – селективный ингибитор ксантиноксидазы, уменьшает синтез мочевой кислоты, но при этом практически не влияет на активность других ферментов, вовлеченных в метаболизм пуринов и пиримидинов. Способность угнетать синтез мочевой кислоты не меняется при нарушении функции почек. Фебуксостат подвергается метаболизму в печени (окисляется с образованием глюкуронида). Выпускается в таблетках по 40 и 80 мг.

Отличительные особенности действия фебуксостата по сравнению с аллопуринолом:

- Фебуксостат ингибирует обе формы фермента ксантиноксидазы (ксантиноксиредуктазы) – редуцированную и оксилированную, в отличие от аллопуринола, который блокирует только редуцированную форму фермента. Известно, что эти формы могут обмениваться ионами молибдена и превращаться из одной формы в другую. Этим объясняется ускользание эффекта аллопуринола у некоторых больных, в то время как фебуксостат обеспечивает постоянное ингибирование двух форм фермента ксантиноксидазы и, следовательно, постоянное угнетение синтеза мочевой кислоты.
- Фебуксостат полностью заполняет узкие каналы, ведущие к молибденовому центру ксантиноксидазы и более стойко по сравнению с аллопуринолом блокирует этот фермент. Ингибированная аллопуринолом ксантиноксидаза быстро реактивируется (T1/2 = 300 мин. при температуре 25°C) за счет спонтанной реактивации молибденовых центров; фебуксостат подавляет активность ксантиноксидазы на значительно более длительный срок.
- Фебуксостат является селективным ингибитором ксантиноксидазы, в то время как аллопуринол блокирует также и другие ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма.
- При лечении фебуксостатом у больных с поражением почек не наблюдается прогрессирования почечной недостаточности, в то время как при лечении аллопуринолом (особенно в больших дозах) возможно ухудшение функции почек и требуется титрование доз.

В апреле 2008 г. фебуксостат был одобрен для продажи в Европейском Союзе под торговым названием Adenuric и позиционируется как лекарственный препарат для лечения хронической гиперурикемии в случаях накопления депозитов уратов в тканях (наличие тофусов и/или подагрический артрит).

В августе 2008 г. британский Национальный институт здоровья и клинических исследований (NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence) рекомендовал использование фебуксостата для терапии больных подагрой, которые нечувствительны к аллопуринолу или имеют противопоказания для назначения аллопуринола.

В 2009 г. препарат был разрешен для лечения подагры в США – после того как в 2005 г. были опубликованы результаты контролируемого рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования фебуксостата в сравнении с аллопуринолом (исследование FACT, Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial). В этом исследовании оценивались эффективность и безопасность лечения подагры фебуксостатом в дозе 80 и 120 мг в сутки и аллопуринолом в дозе 300 мг в сутки. Лечение проводилось в течение 52 недель. Целевого уровня мочевой кислоты в крови (менее 360 мкмоль/л) при лечении фебуксостатом удалось добиться у 55% больных (при суточной дозе 80 мг) и у 62% больных (при суточной дозе 120 мг). При лечении аллопуринолом целевой уровень мочевой кислоты был достигнут лишь у 21% больных. Таким образом, гипоурикемический эффект фебуксостата был более значительным и более стабильным в течение всего времени лечения по сравнению с аллопуринолом, регрессия тофусов проходила быстрее и чаще.

Допустимая суточная доза фебуксостата составляет 40-240 мг, обычно применяется средняя суточная доза 80-120 мг. При умеренно выраженной печеночной или почечной недостаточности дозу можно не корригировать.

Возможные побочные действия фебуксостата:

- тошнота;
- кожные сыпи;
- артралгии;
- редко – повышение в крови активности печеночных ферментов;
- в клинических исследованиях отмечен повышенный риск развития сердечно-сосудистых тромбоэмболических осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт, по сравнению с аллопуринолом.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- не применять одновременно с азатиоприном, меркаптопурином, теофиллином;
- беременность, лактация, возраст до 18 лет (в этих ситуациях безопасность препарата не установлена).

Препараты для снижения гиперурикемии на основе пегилированной уриказы млекопитающих – находятся на стадии испытаний и пока еще не применяются в клинической практике.

https://t.me/medknigi

Урикозурические средства

Урикозурические средства снижают канальцевую реабсорбцию уратов, в результате чего повышается выделение мочевой кислоты почками.

Показания к назначению урикоэлиминаторов:

- почечный (гипоэкскреторный) тип подагры при отсутствии выраженной подагрической нефропатии;
- смешанный тип подагры при суточной экскреции мочевой кислоты менее 2,7 ммоль (менее 450 мг);
- непереносимость аллопуринола.

При лечении урикозурическими средствами необходимо учесть, что основным условием выделения уратов почками является увеличение диуреза. При большом диурезе снижается концентрация уратов в моче и их наклонность к кристаллизации, увеличивается также минутный диурез, что способствует росту клиренса уратов. Для усиленного выделения уратов необходимо также производить ощелачивание мочи (например, путем ежедневного приема утром 1 чайной ложки натрия гидрокарбоната).

Таким образом, для усиления выведения уратов из организма необходимо принимать достаточное количество жидкости (не менее 2-2,5 л в сутки) и производить ощелачивание мочи с помощью натрия гидрокарбоната, щелочных минеральных вод.

Салицилаты – обладают урикозурическим эффектом, если их применять в суточной дозе 5-10 г (по некоторым данным не менее 3 г в сутки). В небольших дозах (до 3 г/сут) салицилаты, наоборот, снижают уровень мочевой кислоты в моче и повышают ее уровень в крови. Однако необходимость длительного приема и выраженность побочных действий (в частности, гастропатии) ограничивают использование этих препаратов для лечения подагры.

Бенемид (пробенецид) – производное бензойной кислоты. Проявляет урикозурическое действие путем угнетения белка-транспортера анионов в почках. Этот белок был открыт в 2002 г. Enamoto и соавт., он обладает высоким аффинитетом к ряду органических (никотинат, лактат, ацетоацетат) и неорганических (хлорид, цитрат) анионов, а также к мочевой кислоте. Бенемид (пробенецид) блокирует белок-транспортер URAT-1 в почках, что значительно снижает реабсорбцию мочевой кислоты.

Вначале назначается в дозе 0,5 г 2 раза в день, в дальнейшем, в зависимости от величины гиперурикемии, можно повысить дозу, но не более чем до 2 г в сутки. Наиболее часто применяется суточная доза 1-2 г. Суточная доза 1 г усиливает экскрецию мочевой кислоты с мочой в среднем на 50% и таким образом снижает урикемию. Препарат следует применять длительно, в течение ряда лет.

В начале лечения возрастает риск суставных кризов, поэтому в целях профилактики необходимо одновременно назначать колхицин (2-3 раза в день по 0,5 мг). Ранее применялся комбинированный препарат колбенид, содержащий 0,5 г бенемида и 0,5 мг колхицина в одной таблетке. В настоящее время лечение пробенецидом не проводится.

Действие бенемида блокируется салицилатами, поэтому их не назначают одновременно. Однако целесообразно комбинированное применение бенемида и фенилбутазона (бутадиона).

Бенемид хорошо переносится, но в отдельных случаях возможны диспепсические явления, аллергические реакции (кожные реакции, зуд, лихорадка).

Продолжительное лечение бенемидом не рекомендуется при умеренной и преходящей гиперурикемии, сниженной клубочковой фильтрации (менее 30 мл в минуту), часто повторяющихся суставных кризах.

Бенемид противопоказан при ХПН, беременности, гиперурикозурии (800-1000 мг в сутки). В настоящее время бенемид (пробенецид) почти не применяется.

Антуран (сулфинпиразон) – является одним из метаболитов бутадиона, выпускается в таблетках по 0,1 г, назначается внутрь в суточной дозе 0,3-0,4 г (в 2-4 приема) после еды, желательно запивать молоком. Урикозурическое действие продолжается около 8 ч. Вызывает ощелачивание мочи. Салицилаты ослабляют действие антурана. При лечении антураном клиренс мочевой кислоты возрастает в 5-7 раз, кроме того, мобилизуется выход уратов из тканей, в том числе из тофусов. Препарат переносится хорошо, но возможно обострение болезней желудка и двенадцатиперстной кишки.

Антуран обладает также антиагрегационным эффектом, если принимать его по 0,2 г 4 раза в день.

При лечении антураном необходимо принимать не менее 2-2,5 л щелочной жидкости в сутки.

Противопоказания к применению антурана: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперчувствительность к производным пиразолона, тяжелые поражения печени и почек.

В настоящее время антуран применяется редко.

https://t.me/medknigi

Этамид (диэтиламид пара-сульфобензойной кислоты) тормозит реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах, способствует выведению ее с мочой и уменьшению содержания в крови.

Препарат назначают по 0,35 г 4 раза в день после еды в течение 10-12 дней. После 5-7-дневного перерыва проводят второй курс продолжительностью 7-10 дней. Лечение повторяется 3-4 раза в год. Переносимость препарата хорошая. В отдельных случаях возможны диспепсические явления, преходящая дизурия. В настоящее время применяется редко.

Бензобромарон (дезурик) — оказывает сильное урикозурическое действие, обусловленное торможением всасывания мочевой кислоты в проксимальных почечных канальцах благодаря ингибированию транспортного белка URAT-1 (см. выше). Кроме того, препарат ингибирует ферменты, участвующие в синтезе пуринов. Под влиянием бензобромарона усиливается также выделение мочевой кислоты через кишечник.

Препарат выпускается в таблетках по 0,1 г, назначается во время еды, начиная с 0,05 г (1/2 таблетки) 1 раз в день, при недостаточном снижении содержания уратов в крови — по 1 таблетке в день.

Переносимость бензобромарона хорошая, в отдельных случаях возможны диспепсические явления, кожные аллергические реакции, диарея. В первые дни лечения могут усилиться боли в суставах, в этих случаях надо принимать НПВС.

При лечении бензобромароном необходимо выпивать не менее 2 л щелочной жидкости в день для предупреждения отложений конкрементов в мочевых путях.

Противопоказаниями к применению бензобромарона являются тяжелые поражения печени и почек.

Хипурик — микронизированный бензобромарон в таблетках по 0,8 г. Лечение проводится так же, как бензобромароном.

Уродан — смесь следующего состава: пиперазина фосфата — 2,5 части, гексаметилентетрамина — 8 частей, натрия бензоата — 2 части, лития бензоата — 2 части, натрия фосфата (двузамещенного) — 10 частей, натрия гидрокарбоната — 37,5 части, кислоты виннокаменной — 35,6 части, сахара — 1,9 части.

Препарат выпускается в виде гранул белого цвета, легко растворяется в воде с выделением углекислого газа.

Уродан сдвигает pH мочи в щелочную сторону. Наличие в уродане пиперазина фосфата и лития бензоата способствует образованию относительно легко растворимой соли мочевой кислоты и выделению ее с мочой.

Уродан назначается внутрь перед едой по 1 чайной ложке в 1/2 стакана воды 3-4 раза в день. Лечение проводится 30-40 дней. При необходимости курс повторяют. Переносимость препарата хорошая. Сейчас применяется редко.

Кетазон — производное фенилбутазона, менее токсичен, чем фенилбутазон, увеличивает урикозурию и обладает противовоспалительным действием. Назначается по 1-2 таблетки (0,25-0,5 г), в дальнейшем дозу можно увеличить до 3-4 таблеток в день, после снижения уровня урикемии можно перейти на поддерживающую дозу — 1 таблетка в день. Сейчас практически не применяется.

Антагонист рецепторов ангиотензина II — **лозартан**. В настоящее время установлена способность лозартана снижать уровень мочевой кислоты в крови как у здоровых, так и у больных с артериальной гипертензией (Nakashima и соавт., 1996; Tikkanen и соавт., 1995), что обусловлено усилением экскреции мочевой кислоты вследствие угнетения ее реабсорбции в почечных канальцах. Другие антагонисты рецепторов ангиотензина II таким эффектом не обладают. Степень снижения уровня мочевой кислоты находится в прямой зависимости от дозы лозартана. Установлено, что при дозе 50 мг в сутки содержание мочевой кислоты в крови снижается на 10-15%. Наиболее целесообразно применять лозартан при сочетании подагры и артериальной гипертензии.

Урикозурическим эффектом обладает также **фенофибрат**.

Заканчивая обсуждение раздела о лечении подагры урикозурическими средствами, необходимо еще раз обратить внимание на обязательное соблюдение следующих важнейших условий:

1. Применять урикозурические средства только при гипоэкскреторной подагре, когда суточная экскреция мочевой кислоты с мочой менее 700-800 мг при обычной диете.
2. Обеспечивать диурез не менее 2-2,5 л в сутки на фоне лечения урикозурическими средствами, но не путем применения диуретиков, а за счет употребления жидкости не менее 2,5 л в сутки.

 О влиянии диуретиков на урикемию. Гипотиазид, этакриновая кислота, фуросемид усиливают урикемию за счет уменьшения объема экстрацеллюлярной жидкости. Кроме того, под влиянием этих препаратов снижается элиминация уратов. Это связано с высвобождением ангиотензина и нарушением почечного кровотока, что блокирует канальцевую секрецию мочевой кислоты. Гиперурикемия при продолжительном лечении мочегонными средствами обусловлена

https://t.me/medknigi

как стимулированием обратной реабсорбции, так и угнетением канальцевой секреции.
3. Производить ощелачивание мочи на фоне лечения урикозурическими средствами (добиваться pH мочи 6,4-6,8) с помощью диеты, приема внутрь 1-2 чайных ложек гидрокарбоната натрия или препаратов блемарен, магурлит.
4. Не применять урикозурические препараты при повышенной экскреции мочевой кислоты (в этой ситуации они могут благоприятствовать образованию камней), при нефролитиазе (урикозурические средства способствуют росту камней), при подагрической нефропатии.

Блемарен – препарат для ощелачивания мочи и предупреждения образования камней в мочевыводящих путях, выпускается в виде шипучих таблеток, в гранулах в пакетах по 200 г. Состав блемарена: лимонная кислота – 39,9 частей, калия гидрокарбонат – 32,25 части, натрия цитрат – 27,85 части. Доза препарата устанавливается индивидуально в зависимости от pH мочи. Реакцию мочи больной определяет с помощью приложенной к препарату индикаторной бумажки. Необходимо добиваться pH мочи в пределах 6,4-6,8. Средняя суточная доза препарата может колебаться от 6 до 18,0 г (от 2 раз в день по 1 мерной ложке до 3 раз в день по 2 мерные ложки). 1 мерная ложка вмещает 3 г гранул. Суточная доза препарата делится на 2-3 приема в течение дня, принимать блемарен следует после еды, запивая водой или фруктовым соком.

Прием блемарена препятствует формированию уратных и оксалатных камней, создает щелочную реакцию мочи, повышает растворимость солей мочевой кислоты.

Ф.М.Кудаева и соавт. (2007) указывают, что применение блемарена у больных подагрой полностью оправдано как при нефролитиазе, так и при гиперурикемии для профилактики камнеобразования.

Магурлит – комплексный препарат для ощелачивания мочи, предупреждения и растворения камней в мочевыводящих путях. Выпускается в виде гранул в пакетиках по 2 г, 1 пакет содержит 0,794 г калия цитрата, 0,723 г натрия цитрата, 0,27 г лимонной кислоты, 0,18 г магния цитрата и 0,008 г пиридоксина гидрохлорида. К препарату прилагаются индикаторные бумажки и шкалы цветности.

Под влиянием магурлита pH мочи сдвигается в щелочную сторону, тормозится образование и даже происходит растворение камней, состоящих из оксалата кальция, а также из смеси мочевой кислоты и оксалата кальция.

Магурлит назначается внутрь, средняя суточная доза препарата 6-8 г (2 г после завтрака, 2 г после обеда, 2 или 4 г поздно вечером), лекарство запивают водой или фруктовым соком. Необходимо во время лечения магурлитом обеспечить суточный прием жидкости в количестве 2-2,5 л (минеральная щелочная вода, чай некрепкий, фруктовые соки).

Доза препарата контролируется и меняется в зависимости от pH мочи. Определяют pH свежевыпущенной мочи утром, днем и вечером до приема препарата, pH мочи при оптимально подобранной дозе магурлита должен находиться в пределах 6,0-6,7 (не более 7,0). При pH мочи более 7,0 создаются предпосылки для образования фосфатных камней.

Л.Э.Атаханова и соавт. (2007) рекомендуют с целью ощелачивания мочи и предупреждения камнеобразования в почках при подагре диакарб (ацетазоламид) – по 250 мг/сут, 3-5 дней, перерыв 3-4 дня (он увеличивает pH мочи), а особенно – цитрат натрия, ощелачивающий мочу и способствующий растворению уратных и оксалатных камней (по 6-8 мг/сут дробно).

Антиподагрические средства смешанного действия

Алломарон – комбинированный препарат, содержащий 100 мг аллопуринола и 20 мг бензбромарона; сочетает действие обоих антиподагрических средств: ингибирует синтез мочевой кислоты и увеличивает экскрецию ее с мочой. Сочетание в алломароне двух препаратов – урикодепрессанта и урикоэлиминатора позволяет уменьшить риск побочного действия аллопуринола и образования камней в почках.

Алломарон эффективно снижает синтез мочевой кислоты, благодаря чему ее экскреция остается в пределах нормы (несмотря на использование в препарате бензбромарона). В связи с этим не требуется соблюдения мер предосторожности (обильное питье, подщелачивание мочи), необходимых при проведении терапии урикозурическими средствами для предупреждения образования камней.

По эффективности 1 таблетка алломарона соответствует 300 мг аллопуринола. Обычная доза алломарона – 1 таблетка в сутки.

При выраженной урикемии дозу повышают до 2-3 таблеток в день. Больным нефролитиазом в течение первых 10-14 дней лечения алломароном следует рекомендовать обильное питье и подщелачивание мочи.

https://t.me/medknigi

Применение алломарона позволяет добиться большего снижения уровня мочевой кислоты, чем монотерапия аллопуринолом (100 мг в сутки). Алломарон в дозе 1-3 таблетки в сутки обеспечивает нормализацию урикемии в течение 3-4 недель у большинства больных подагрой и гиперурикемией. Лечение длится 3-6 месяцев и дольше.

Алломарон используют при гиперурикемии любого происхождения и при подагре для предупреждения рецидивов артрита, поражения почек и образования тофусов.

Противопоказания к назначению алломарона: беременность, лактация, повышенная чувствительность к препарату, возраст до 14 лет, ХПН. В последнем случае можно использовать только аллопуринол.

Алломарон хорошо переносится. В редких случаях он вызывает аллергические реакции, диспепсические нарушения, снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов в крови. Мобилизация мочевой кислоты из тофусов в начале лечения иногда сопровождается усилением боли в суставах. В таких случаях применяют колхицин или индометацин.

Рекомендации по выбору и рациональному применению антиподагрических средств

В.А.Насонова указывает, что при выработке схемы лечения и выборе медикаментозных средств следует учитывать: тяжесть течения, величину и тип гиперурикемии, состояние внутренних органов, наличие аллергии, индивидуальную реактивность больного.

При **легком течении подагры** (редкие, не очень тяжелые суставные кризы, возникающие 1-2 раза в год; отсутствие тофусов и нефропатии) и невысокой гиперурикемии (не выше 0,47-0,5 ммоль/л) назначают диету № 6, обильное питье щелочных минеральных вод (до 2 л в сутки). При отсутствии снижения гиперурикемии или дальнейшем ее росте назначается аллопуринол.

При **среднетяжелом и тяжелом течении подагры** и более высоких цифрах гиперурикемии наряду с диетой необходимо непрерывно применять активные антиподагрические средства.

При *метаболическом типе гиперурикемии* с высоким уровнем мочевой кислоты в крови при хорошем ее выделении и хорошем клиренсе больному для длительной терапии назначают урикодепрессанты (аллопуринол, милурит, тиопуринол или комбинированный препарат алломарон). Антуран, бенемид и другие урикозурические средства в этом случае не показаны.

Урикозурические средства назначают при *почечном типе гиперурикемии* с недостаточным выведением мочевой кислоты с мочой, но только больным, у которых отсутствует ХПН, почечнокаменная болезнь, заболевания печени, ЖКТ. При наличии этой патологии применяют только урикодепрессанты (аллопуринол).

При *смешанном типе гиперурикемии* (высокая гиперурикемия и снижение выделения мочевой кислоты почками) целесообразно лечение алломароном.

Н.А.Мухин (1994) приводит следующие рекомендации по дифференцированной терапии нарушений пуринового обмена в зависимости от клинических проявлений (**табл. 72.6**).

Эфферентные методы лечения

В ряде случаев в лечении больных подагрой приходится применять методы эфферентной терапии. Большей частью речь идет об использовании плазмафереза. В.И.Мазуров (2008) указывает, что при лечении подагры предпочтительнее плазмообмен экстракорпорально модифицированной аутоплазмой.

Основными показателями для эфферентной терапии являются:

- резистентность к лекарственным средствам, применяемым для купирования острого подагрического артрита;
- непереносимость или наличие противопоказаний к препаратам, применяемым для перманентного (постоянного, базисного) лечения подагры;
- прогрессирующее течение подагры, несмотря на соблюдение диеты и лечение препаратами, направленными на нормализацию уровня мочевой кислоты в крови;
- неуклонно прогрессирующее поражение почек.

Плазмаферез рекомендуется проводить 1 раз в 4-5 дней, на курс 3-5 процедур, повторный курс можно провести через 5-6 месяцев.

Физиотерапевтическое лечение

Физиобальнеопроцедуры используются при лечении подагры обычно в сочетании с диетической и медикаментозной терапией, особенно при хроническом подагрическом полиартрите, а также при наличии остаточных воспалительных изменений в суставах.

Физиотерапевтическое лечение оказывает положительное влияние на синовиальную оболочку суставов, способствует выведению мочекислых

https://t.me/medknigi

Таблица 72.6. Дифференцированная терапия нарушений пуринового обмена в зависимости от клинических проявлений (Н.А.Мухин, 1994)

Стадия	Клинические синдромы	Диагностические критерии	Лечение
Гиперурикозурическая	Острая мочекислая нефропатия	Суточная почечная экскреция мочевой кислоты более 700 мг; эпизоды бурой мочи; олигурия; анурия; дизурия; ураты в осадке мочи; преходящая гиперурикемия; азотемия	Оральная гидратация в сочетании с натрия гидрокарбонатом; фуросемид 40-80 мг однократно, аллопуринол; гемодиализ
	Нефролитиаз	Почечные колики; бессимптомные почечные камни (по данным УЗИ почек)	Аллопуринол; обеспечение диуреза более 1500 мл в сутки; урологическое вмешательство
	Бессимптомная гиперурикозурия	Суточная почечная экскреция мочевой кислоты более 700 мг; наследственная отягощенность	Обеспечение диуреза более 1500 мл в сутки; диета
Гиперурикемическая	Интерстициальный уратный нефрит	Гиперурикемия более 7 мг% (0,42 ммоль/л); минимальный мочевой синдром; артериальная гипертензия; нарушения липидного, углеводного обмена	Аллопуринол
	Иммунный гломерулонефрит	Данные биопсии почки	Аллопуринол
	Нефросклероз	Изостенурия; не соответствующее уровню креатинина повышение уровня мочевой кислоты	Аллопуринол (малые дозы)
	Рецидивирующие острые артриты	Асимметричное уменьшение размера почек; кисты (по данным УЗИ почек); типичная клиника артрита; проба с колхицином	Колхицин, НПВС
	Тофусы	Поляризационная микроскопия содержимого тофуса	Аллопуринол

солей в связи с повышением функциональных возможностей почек. Физиопроцедуры обладают рассасывающим и противовоспалительным действием, способствуют уменьшению или исчезновению тофусов, снижению частоты, длительности и выраженности подагрических приступов. Физиотерапевтические методы лечения больных подагрой чаще используются в стадии ремиссии или неполной ремиссии.

Физиотерапевтическое лечение в остром периоде подагры

Ультрафиолетовое облучение сустава в эритемной дозе, начатое в максимально ранние сроки, до появления припухлости и покраснения сустава, позволяет иногда оборвать начинающийся приступ.

Электрическое поле УВЧ (чем приступ тяжелее, тем меньше должна быть мощность и продолжительность воздействия).

Импульсные токи по методике электросна.

Калий-литиевый электрофорез на пораженный сустав.

Аппликации димексида на пораженный сустав. Димексид (диметилсульфоксид) обладает противовоспалительным и обезболивающим действием. Применяют 50% раствор димексида в дистиллированной воде в чистом виде или в сочетании с 0,5 г аналгина или 2,5 г салицилата натрия на одну аппликацию. Перед началом лечения всем больным проводят *пробу на толерантность к димексиду.*

Ватным тампоном, смоченным в 50% димексиде, смазывают тыльную поверхность кисти.

Переносимость считается хорошей, если нет зуда, покалывания, значительного покраснения кожи. Лечение начинают через 24 ч после пробы, так как возможна поздняя аллергическая реакция.

Курс лечения состоит из 10-15 процедур, которые проводятся 1 раз в течение 30-40 мин. Аппликации димексида можно применять в остром периоде подагры и при обострении хронического полиартрита.

Физиотерапевтическое лечение в межприступном периоде подагры

Ультразвуковое воздействие на пораженные суставы способствует раздроблению и уменьшению кристаллов урата натрия, повышает фагоцитоз, оказывает болеутоляющее и противовоспалительное действие. Курс лечения – 6-8 процедур.

Фонофорез с гидрокортизоном оказывает более выраженное действие, чем ультразвук. Кроме того, поступивший с помощью процедуры гидрокортизон в связи с иммуносупрессивным действием способствует ослаблению воспалительного процесса, усилению местного крово- и лимфообращения, ускорению выведения кристаллов уратов из пораженных тканей. Фонофорез гидрокортизона способствует также улучшению функции почек, удалению уратов из организма и снижению их уровня в крови. Курс лечения – 6-8 процедур.

Теплолечение (аппликации грязи, парафина, озокерита, сочетание грязевых аппликаций с индуктотермией) способствует значительному улучшению функции суставов, уменьшает боли и воспалительные процессы в околосуставных тканях, снижает в них содержание уратов.

Теплолечение особенно эффективно при сочетании хронического подагрического полиартрита с остеоартрозом, при деформациях суставов. Курс лечения – 6-8 процедур.

Бальнеотерапия

Бальнеотерапия больных подагрой проводится в межприступном периоде. Бальнеопроцедуры способствуют улучшению системы микроциркуляции, оказывают урикозурическое действие, улучшают трофику тканей и синовиальной оболочки, улучшают кровоснабжение в тканях пораженных суставов.

Это в свою очередь способствует удалению солей мочевой кислоты из синовиальных оболочек и тканевых депо. Под влиянием бальнеолечения уменьшаются воспалительные явления в суставах, снижается активность лизосомальных ферментов, повышаются функциональные возможности печени и почек, улучшаются показатели пуринового и липидного обменов.

Радоновые ванны. Основным действующим фактором при приеме радоновых ванн является альфа-излучение. Радон проникает в организм через кожу и легкие, что обусловливает внутреннее облучение организма. На коже больного осаждаются продукты распада радона, образуется активный налет, осуществляющий наружное облучение кожи. Радоновые ванны нормализуют обмен мочевой кислоты, улучшают функцию печени, благоприятно влияют на липидный обмен, нормализуют АД, улучшают кровообращение в тканях пораженных суставов. Радоновые ванны оказывают аналгезирующее, седативное, противовоспалительное действие.

Радоновые ванны назначаются с концентрацией радона 1,5 кБк/л, температурой 36-37°С, продолжительностью 10-15 мин. два дня подряд, 4 или 5 ванн в неделю, курс лечения – 12-14 ванн.

Сероводородные ванны. Специфическое действие этих ванн обусловлено сероводородом, поступающим, главным образом, через кожу. Сероводород положительно влияет на печень, что отражается на состоянии пуринового и других видов обмена.

Сероводородные ванны усиливают микроциркуляцию, трофические процессы в тканях суставов, улучшают питание хряща, снижают уровень мочевой кислоты в крови, оказывают урикозурическое действие.

Назначают сероводородные ванны с концентрацией 50-100 мг/л, температурой 36-37°С, продолжительностью 10-15 мин. два дня подряд с последующим днем перерыва, курс лечения – 10-12 процедур.

Противопоказаниями к приему сероводородных ванн являются: острый приступ подагры и фаза неполной ремиссии, нарушения функции почек, печени, хронический гепатит, желчнокаменная и мочекаменная болезнь.

Йодобромные хлоридно-натриевые ванны. Оказывают воздействие на организм через рецепторы кожи. Микроэлементы йод и бром, образуя депо в коже, частично проникают в гуморальную среду организма. Входя в состав различных ферментных систем, они влияют на обменные процессы. Натрия хлорид, являющийся основным минеральным компонентом йодобромных хлоридно-натриевых ванн, способствует проникновению йода и брома внутрь организма.

Йодобромные ванны положительно влияют на нервную, сердечно-сосудистую, симпатоадренало-

https://t.me/medknigi

вую и гипофизарно-надподчечниковую системы, стабилизируют мембраны гепатоцитов, улучшают функцию почек, увеличивают экскрецию уратов, снижают уровень уратов в крови, нормализуют показатели липидного обмена.

Противовоспалительное, антитоксическое, бактерицидное действие йодобромных ванн позволяет применять их больным подагрой с наличием свищей в тофусах для более быстрого очищения и рубцевания.

Йодобромные ванны хорошо переносятся больными, у них быстро стихают боли, уменьшаются тофусы, снижаются признаки воспалительных явлений.

Йодобромные ванны показаны больным подагрой в фазе ремиссии, а также при сочетании подагры с гипертонической болезнью I-II ст., ожирением, мочекаменной болезнью, ИБС не выше II функционального класса без нарушения сердечного ритма.

Йодобромные ванны с содержанием натрия хлорида 20 г/л, йода – 10 г/л, брома – 25 г/л, назначаются два дня подряд с последующим днем перерыва. Температура ванны – 37°С, продолжительность процедуры – 10-15 мин. При хорошей переносимости дают 5 ванн в неделю, на курс лечения 10-12 ванн.

Методика приготовления искусственных йодобромных ванн: в 1 л воды растворяют 250 г калия бромида и 100 г натрия йодида, наливают раствор в темную склянку. На ванну 200 л добавляют 4 кг соли (морской, поваренной), тщательно растворяют ее, затем из склянки в ванну добавляют 100 мл приготовленного раствора.

Йодобромные ванны в комплексе с фонофорезом гидрокортизона применяются для лечения подагры в фазе неполной ремиссии, фонофорез гидрокортизона в этом случае уменьшает риск обострения в ходе лечения, снижает активность воспаления и улучшает функциональное состояние суставов.

Методика *комплексного лечения* с применением фонофореза гидрокортизона (на пораженные суставы) и йодобромных хлоридных натриевых ванн: фонофорез гидрокортизона (аппарат УЗТ-1) частотой 880 кГц назначают на область пораженных суставов в непрерывном режиме интенсивностью 0,4-0,7 Вт/см^2 (лабильная методика) по 5 мин. на каждое поле (не более двух суставов в день), ежедневно, курс лечения – 12 процедур.

Процедуры фонофореза гидрокортизона назначают преимущественно в утренние часы, через 3-5 ч (чаще во второй половине дня), йодобромные ванны – по вышеописанной методике.

Такая методика комплексного лечения применяется также при сопутствующих подагре ожирении, остеохондрозе позвоночника, мочекаменной болезни.

Фитотерапия

Фитобальнеотерапия

Для лечения хронического подагрического артрита можно рекомендовать фитобальнеотерапию.

Ванны с лекарственными растениями обладают противовоспалительным эффектом, способствуют выделению уратов из организма, уменьшают суставные боли.

Рекомендуются следующие сборы для ванн (Е.А.Ладынина, Р.С.Морозова).

Сбор № 1	
Цветки бузины черной	3 части
Лист крапивы двудомной	2 части
Цветки пижмы	4 части
Лист смородины черной	3 части
Трава хвоща полевого	4 части
Трава череды трехраздельной	5 частей

4 столовые ложки сбора заливают 1 л воды, доводят до кипения, настаивают около 30-40 мин., процеживают и выливают в ванну.

Ванны (температура воды 37-40°С) принимают ежедневно или через день. Курс лечения – 10-15 ванн. Через 2-3 месяца курс лечения повторяют

Сбор № 2	
Трава донника лекарственного	4 части
Корень лопуха	4 части
Корневище пырея ползучего	4 части
Почки сосны	2 части
Соплодия хмеля	5 частей
Лист эвкалипта	1 часть

Сбор №2 готовят и применяют как сбор №1

Сбор № 3	
Побеги багульника болотного	5 частей
Трава душицы обыкновенной	2 части
Побеги и плоды можжевельника	2 части
Трава фиалки трехцветной	3 части
Трава чабреца	4 части

Сбор №3 готовят и применяют как сбор №1

https://t.me/medknigi

Местная фитотерапия

К больным суставам прикладывают горячие подушечки с напарами из трав донника, ромашки, бузины черной, хмеля (в смеси или каждое растение в отдельности). Для этого траву с небольшим количеством воды нагревают почти до кипения, наполняют льняные мешочки и прикладывают к больному суставу на 15-20 мин. ежедневно в течение 10-15 дней.

В народной медицине пораженные суставы рекомендуют растирать также спиртовыми настойками (багульника, донника, корня лопуха, хмеля, чабреца). Для приготовления настойки стеклянную посуду (объемом 0,5 л) заполняют свежей мелко нарезанной травой, заливают доверху спиртом, настаивают в течение 1 недели в темном месте. Затем процеживают и используют для растирания.

Уменьшают боль и способствуют стиханию воспалительного процесса компрессы из эвкалиптового масла, компрессы с мазями из травы донника, хмеля или зверобоя. Мазь готовится следующим образом. Две столовые ложки свежевысушенных и истолченных в порошок частей растения (цветки донника, шишки хмеля или цветки зверобоя) смешивают с 50 г вазелина и тщательно растирают. Полученную таким образом мазь хранят в темном прохладном месте.

Для компрессов также используют свеженатертую кашицу из черной редьки. Летом можно обертывать больной сустав на ночь листьями лопуха, весной – листьями мать-и-мачехи.

Прием лекарственных растений внутрь

Фитотерапия применяется в комплексе с диетой, лекарственными противоподагрическими средствами и способствует нормализации обмена мочевой кислоты.

Известны благоприятные влияния многих лекарственных растений при подагре. Allemain (1999) сообщает о положительных эффектах зеленого чая, наибольшее значение имеет его антиоксидантное и противовоспалительное действие. Установлено, что уровень мочевой кислоты в крови могут снижать ячмень, пектиновые соединения яблок, красный клевер, листья крапивы. Доказано, что больному подагрой полезно съедать в день как минимум 250 г вишен, потому что они снижают гиперурикемию (Blau, 1950; Jacob и соавт., 2005). Следует отметить в этом разделе положительные свойства прополиса, хотя это и не лекарственное растение. Этот продукт пчеловодства ингибирует ксантиноксидазу и снижает уровень мочевой кислоты в крови (Yoshizumi и соавт., 2005).

При подагре применяют настой листьев брусники (Inf. Fol. Vitisidaeae 20,0 : 200,0) по 1 столовой ложке 3-4 раза в день. Можно рекомендовать также следующий сбор, способствующий выведению из организма мочевой кислоты:

Сбор №1

Трава зверобоя	1 часть
Цветки ромашки	1 часть
Липовый цвет	1 часть
Цветки бузины черной	1 часть

20 г смеси названных трав заливают 2 стаканами кипятка, настаивают 30-40 мин., процеживают и выпивают в течение дня (по 1/2 стакана 4 раза в день)

С.Я.Соколов и И.П.Замотаев (1984) рекомендуют при остром приступе подагрического артрита сбор, обладающий противовоспалительным, аналгетическим и мочегонным действием:

Сбор №2

Цветки василька	5 г
Цветки календулы	5 г
Цветки пиона	5 г
Плоды можжевельника	5 г
Кора крушины	5 г
Цветки бузины черной	10 г
Листья крапивы	10 г
Трава хвоща полевого	20 г
Листья березы	20 г

Сырье тщательно перемешивают, заливают 1 л кипятка, настаивают в термосе в течение 3-4 ч, процеживают. Принимать по 1 стакану настоя каждые 2 ч

В Институте ревматологии РАМН проведено изучение эффективности и переносимости урисана у 30 больных с достоверным диагнозом подагры (А.Е.Ильина, В.Г.Барскова, 2008).

Урисан – растительный препарат, в состав которого входят экстракты корневищ имбиря лекарственного, имбиря ароматного, куркумы длинной, альпинии лекарственной, листьев ортосифона тычинкового, травы хвоща полевого. Урисан обладает следующими положительными свойствами:

- подщелачивает мочу;
- увеличивает клубочковую фильтрацию, диурез;

https://t.me/medknigi

- усиливает выведение мочевой кислоты почками, обладает урикозурическим эффектом;
- оказывает спазмолитическое действие (снимает спазмы мочевыводящих путей).

Урисан применяется внутрь по 2 капсулы 2 раза в день в течение 3-4 недель.

Авторы исследования сделали заключение:

- урисан можно рекомендовать в межприступном периоде и во время стихающего подагрического воспаления в качестве «моста» к назначению аллопуринола;
- урикозурическое действие урисана способствует уменьшению дозы аллопуринола;
- урисан снижает уровень мочевой кислоты в крови (в среднем на 15%), в том числе при ее сезонном повышении, при гиперурикемии после тяжелой физической нагрузки, избыточного приема мяса, алкоголя;
- урисан можно рекомендовать молодым пациентам с невысоким уровнем мочевой кислоты в крови.

Санаторно-курортное лечение

Лечение в санаториях и на курортах назначается больным подагрой в фазе ремиссии с сохраненной функциональной способностью суставов.

Основными лечебными факторами являются бальнеотерапия, грязелечение, питье щелочных минеральных вод, лечебное питание.

Лечение сероводородными ваннами проводится на курортах Горячий Ключ, Минеральные Воды, Сочи – Мацеста, радоновыми ваннами – на курортах Пятигорск, Хмельники. Грязевые аппликации широко применяются в Анапе, Пятигорске, Саках, Светлогорске, Старой Руссе. Целесообразно использовать минеральные воды источников в Ессентуках, Нальчике, Старой Руссе, Феодосии.

Из курортов и санаториев Республики Беларусь могут быть рекомендованы: санаторий «Бобруйск» (Могилевская область), санаторий «Рассвет» (Минская область), санаторий «Радон» (Гродненская область), курорты «Ждановичи», «Нарочь» (Минская область), курорт «Приднепровский» (Гомельская область), санаторий «Ченки» (Гомельская область).

Физиобальнеотерапия в санаториях и на курортах проводится на фоне продолжающегося лечения антиподагрическими средствами.

Хирургическое лечение

При крупных тофусах и массивной инфильтрации околосуставных тканей, особенно при изъязвлении тканей и наличии свищей рекомендуется удаление уратных отложений хирургическим путем, так как они не рассасываются при применении антиподагрических средств и могут значительно ограничивать функцию сустава. При наличии значительных разрушений хряща и эпифизов, инвалидизирующих больного, производятся восстановительные хирургические операции (артропластика и др.).

В последние годы при подагрической артропатии коленного сустава внедряется лечебная санационная артроскопия. В.В.Лялина и Ф.Л.Лазко (2007) считают, что показаниями к этому методу лечения является затяжной или хронический артрит, резистентный к стандартному противовоспалительному лечению (НПВП в течение 3-4 недель), а также к внутрисуставным инъекциям глюкокортикоидов. Авторы проводили санационную артроскопию 36 больным подагрой в возрасте 45-65 лет с поражением коленного сустава, с давностью заболевания от 5 до 12 лет, получавшим лечение аллопуринолом не менее 1 года.

Во время санационной артроскопии суставные поверхности и мениски очищаются от кристаллов моноурата натрия, удаляются атрофированные участки синовиальной ткани и вымываются из полости сустава. Длительность артроскопической санации около 30-40 минут, для промывания сустава используют около 6 л стерильного изотонического раствора натрия хлорида.

В.В.Лялина и Ф.Л.Лазко (2007) отметили большую эффективность лечебной санационной артроскопии коленного сустава при подагрической артропатии. Болевой синдром уже через 2 недели значительно уменьшился, а 12 пациентов на 2-3 день после операции прекратили прием НПВП. У всех больных после артроскопии сохранялась экссудация в коленном суставе, однако экссудат исчез после однократного внутрисуставного введения дипроспана, в то время как до артроскопической санации инъекции глюкокортикоидов в сустав были неэффективны. После артроскопии значительно улучшилась функция сустава.

Таким образом, санационная лечебная артроскопия является эффективным методом лечения резистентной подагрической артропатии коленного сустава.

Лечение висцеральных поражений и сопутствующих заболеваний

Подагрическая нефропатия

Подагрическая нефропатия («подагрическая почка») является важнейшим проявлением вис-

церальных поражений и встречается у 30-50% больных подагрой (А.Ю.Николаев, 2008). Некоторые считают, что более правильно говорить об уратной нефропатии, так как возможны ситуации, когда поражение почек у больных с гиперурикемией предшествует развитию подагрической артропатии.

Основными механизмами, обусловливающими развитие подагрической (уратной) нефропатии, являются:

- кристаллизация уратов в просвете канальцев почек, чему способствуют гиперурикемия, кислая реакция мочи, повышенная экскреция уратов с мочой, алкогольный эксцесс, употребление большого количества мясной пищи, состояние обезвоживания любого генеза у больного с подагрой;
- поступление избытка уратов в тубулоинтерстиций почек, чему способствуют специфические транспортные системы урат/лактат и урат/хлорид эпителиальных клеток дистальных почечных канальцев;
- индукция фиброза интерстиция отложением в него уратов; экспрессия в интерстиции хемокинов и трансформирующего фактора роста-β, стимулирующих фиброгенез, в последующем в процесс фиброгенеза могут вовлекаться почечные клубочки;
- активация ренин-ангиотензиновой системы с развитием артериальной гипертензии и внутриклубочковой гипертензии; активация ренин-ангиотензиновой системы также стимулирует развитие фиброза в интерстиции и клубочках почек;
- активация синтеза эндотелина-1 эндотелием сосудов почек с развитием вазоконстрикции с последующей тканевой гипоксией почек;
- взаимодействие кристаллов моноурата натрия с нейтрофильными лейкоцитами с последующим развитием воспалительного процесса в почках;
- активация системы комплемента, что усугубляет поражение почек.

Выделяют следующие формы уратной нефропатии:

- острая мочекислая нефропатия;
- уратный нефролитиаз;
- хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит;
- иммунокомплексный гломерулонефрит с гиперурикемией; большинством нефрологов эта форма расценивается как особая форма хронического гломерулонефрита на фоне высокого уровня мочевой кислоты в крови.

Лечение острой мочекислой нефропатии

Острая мочекислая нефропатия по сути представляет собой острую почечную недостаточность, обусловленную внутриканальцевой обструкцией уратами на фоне выраженной гиперурикемии.

Основная клиническая симптоматика острой мочекислой нефропатии:

- внезапно развивающаяся олигоанурия;
- тупые боли в поясничной области, часто боли интенсивные, по типу почечной колики;
- моча красно-бурого цвета за счет большого количество в ней кристаллов уратов;
- резкое повышение артериального давления;
- макрогематурия;
- гиперурикемия;
- высокий уровень креатинина в крови свидетельствует о прогрессирующем ухудшении функции почек в связи с усугублением внутриканальцевой обструкции.

Первый эпизод, а нередко даже второй и третий эпизоды острой мочекислой нефропатии являются обратимыми, поэтому лечение, как правило, начинают с консервативных мероприятий в виде интенсивной инфузионной терапии со скоростью 400-600 мл/ч. А.Ю.Николаев (2008) рекомендует проводить следующую инфузионную терапию:

- изотонический раствор натрия хлорида;
- 5% раствор (изотонический) глюкозы;
- 4% раствор натрия бикарбоната;
- 10% раствор маннитола (в дозе 3-5 мл/кг/ч);
- большие дозы фуросемида дробно в течение суток до 1,5 и даже 2,0 г.

Проводя инфузионную терапию, необходимо ежечасно контролировать диурез и поддерживать его на уровне 100-200 мл/ч, неоднократно проверять pH мочи и поддерживать на уровне >6,5 (7,0-8,0). Ощелачивание мочи способствует растворению и выведению уратов.

Обязательным мероприятием, назначаемым одновременно с вышеуказанным лечением, является применение аллопуринола внутрь в дозе 8 мг/кг/сут. Однако следует учесть, что доза аллопуринола зависит от скорости клубочковой фильтрации. А.Н.Максудова и соавт. (2008) рекомендуют регулировать дозы аллопуринола следующим образом:

- при клубочковой фильтрации >50 мл/мин — до 200 мг/сут;
- при клубочковой фильтрации 50-10 мл/мин — доза снижается до 100 мг через день;
- при клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин — доза снижается до 100 мг 1 раз в 3 дня.

При отсутствии эффекта от проводимой терапии в течение 60 часов приступают к гемодиализу

(А.Ю.Николаев, 2008).

При решении о переводе на гемодиализ учитываются также общепринятые показания к гемодиализу: гиперкалиемия, выраженный ацидоз, гиперволемия, нарастающая некорригируемая азотемия, гиперфосфатемия, сохраняющаяся клубочковая фильтрация <15 мл/ч. Как правило, эти осложнения развиваются при острой мочекислой нефропатии с сохраняющейся высокой гиперурикемией в течение 2-2,5 суток.

При проведении гемодиализа доза аллопуринола увеличивается на 50% после каждого сеанса гемодиализа (А.Н.Максудова и соавт., 2008).

Лечение хронического уратного тубулоинтерстициального нефрита

К сожалению, хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит (хроническая мочекислая тубулоинтерстициальная нефропатия) долгое время может оставаться нераспознанным в связи с неманифестным течением. В ряде случаев диагноз устанавливается только на стадии стойкого и выраженного нарушения функции почек. Важно отметить, что хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит нередко развивается за много лет до суставной подагры, а у некоторых больных с этим видом уратной нефропатии подагрический артрит не развивается вообще.

Основные клинические и лабораторные проявления хронической уратной тубулоинтерстициальной нефропатии следующие:

- стойкий мочевой синдром, характеризующийся протеинурией (обычно не более 2 г в сутки), микрогематурией (более чем у 50% больных), редко у некоторых больных нерезко выраженная цилиндрурия;
- эпизоды макрогематурии с преходящей олигурией и гиперкреатинемией, причиной которых чаще всего бывает перенесенная респираторная инфекция или дегидратация любого генеза;
- довольно раннее развитие гипоизостенурии и никтурии;
- развитие артериальной гипертензии, часто с гипертоническими кризами, характерно максимальное повышение АД в ночные часы (nightpeaker);
- снижение активности в моче канальцевого фермента N-ацетил-β-D-глюкозаминазы (ранний признак интерстициального поражения, может наблюдаться также при поражении интерстиция почек другой природы);
- снижение суточной экскреции уратов с мочой; следует отметить, что гипоэкскреция уратов наблюдается обычно при значительном поражении интерстиция, а вначале имеет место даже гиперурикозурия.

По мере прогрессирования хронического уратного тубулоинтерстициального нефрита развивается хроническая почечная недостаточность, при этом артериальная гипертензия становится стабильной и трудно контролируемой. Экскреция мочевой кислоты с мочой снижается, гиперурикемия значительно выражена. В среднем хроническая почечная недостаточность развивается через 10-12 лет от начала хронической уратной тубулоинтерстициальной нефропатии.

Основные принципы лечения хронического уратного тубулоинтерстициального нефрита:

- диета № 6 с низким содержанием пуринов, при избыточной массе тела – диета № 6е, одновременно рекомендуется обильное щелочное питье; при развитии хронической почечной недостаточности – диета № 7р (изложены выше);
- лечение аллопуринолом в суточной дозе от 200 до 600 мг в зависимости от уровня мочевой кислоты в крови, величины клубочковой фильтрации. Если у больного имеется выраженная подагрическая артропатия, с целью профилактики ее обострения целесообразно в начале лечения в течение 7-14 дней комбинировать прием аллопуринола с приемом колхицина в дозе 1,5 мг/сутки. Подробно лечение аллопуринолом описано выше. Установлено, что длительное лечение аллопуринолом не только способствует нормализации уровня мочевой кислоты в крови, но и оказывает нефропротекторный эффект, замедляет развитие гломерулосклероза и нефроангиосклероза (в связи с положительным влиянием на эндотелий). Таким образом, длительный прием аллопуринола является обязательным компонентом лечебных мероприятий при хроническом уратном интерстициальном нефрите;
- лечение артериальной гипертензии, нормализация АД оказывает нефро- и кардиопротективный эффект. Наиболее подходящие гипотензивные препараты – ингибиторы АПФ, антагонист рецепторов антигтензина II лозартан (увеличивает экскрецию уратов с мочой, не увеличивая их клубочковую фильтрацию, и снижает гиперурикемию, риск нефролитиаза не возрастает), антагонисты кальциевых каналов. Не следует применять тиазидные диуретики, так как они способствуют дальнейшему увеличению уровня мочевой кислоты в крови, нецелесообразны также неселективные β-адреноблокаторы, так как они усугубляют

дислипидемию;
- коррекция нарушений липидного обмена статинами, которые оказывают кардиопротективный и нефропротективный эффект. Комбинация статинов и ингибиторов АПФ или лозартана особенно целесообразна, так как снижает протеинурию и стабилизирует показатели клубочковой фильтрации. Подробно о методике лечения статинами — см. том «Лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы».

Лечение хронической почечной недостаточности при хроническом уратном тубулоинтерстициальном нефрите, а также лечение хронической почечной недостаточности, вызванной другими причинами — см. главу «Лечение хронической почечной недостаточности в томе «Лечение заболеваний почек и мочевыводящей системы».

Лечение уратного нефролитиаза

Лечение уратного нефролитиаза включает нехирургические и хирургические методы.

К нехирургическим методам относят:
- диету № 6 с низким содержанием пуриновых соединений (см. выше);
- литолиз (растворение уратных камней) путем применения цитратсодержащих препаратов (магурлит, блемарен — они описаны выше), дозировка этих средств проводится под контролем pH мочи (оптимальная величина pH мочи 6,0-6,5-6,7) и диуреза (оптимальный диурез 100-150 мл/ч). Указанные препараты неэффективны при больших конкрементах, которые подлежат литотрипсии или хирургическому удалению при пиелолитотомии;
- экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию, то есть разрушение конкремента путем воздействия на него сфокусированной ударной волной. С помощью этой методики возможно разрушение (раздробление) камня в лоханке и мочеточнике размером не более 25 мм в диаметре. Последующее отхождение фрагментов разрушенного камня обеспечивается путем дренирования чашечно-лоханочной системы пункционной нефростомией. Ускорить отхождение фрагментов камня можно, применяя канефрон Н по 2 драже или 50 капель 3 раза в день. Препарат содержит активные вещества лекарственных растений — корня любистока и листьев розмарина, обладает противовоспалительным, спазмолитическим и антибактериальным действием.

Противопоказаниями к литотрипсии являются: обострение хронического пиелонефрита, консервативная стадия ХПН, гидронефроз, макрогематурия, гипокоагуляция, тяжелая сердечная недостаточность, наличие искусственного водителя ритма, дыхательная недостаточность, аневризма брюшного отдела аорты, беременность, величина камня больше 25 мм в диаметре.

Хирургическое лечение уратного нефролитиаза проводится по следующим показаниям: обструкция камнем мочевыводящих путей, развитие гнойного пиелонефрита, гидронефроза, рецидивирующая массивная макрогематурия.

Поражение печени при подагре

А.Н.Максудова и соавт. (2008) указывают, что поражение печени и желчевыводящих путей наблюдается у больных подагрой в 12 раз чаще, чем в популяции. Часто подагре сопутствует ожирение, поэтому, как правило, речь идет о жировом гепатозе или стеатогепатите. Это поражение печени и его лечение описано в томе «Лечение заболеваний печени и желчевыводящих путей». Здесь лишь отметим, что основными лекарственными средствами для лечения жирового гепатоза и стеатогепатита являются эссенциале и урсодезоксихолевая кислота.

Иногда УЗИ и компьютерная томография печени обнаруживают кисты и плотные округлые образования. Кисты не требуют специального лечения. Плотные образования следует пунктировать с целью дифференциальной диагностики со злокачественными новообразованиями печени. Обычно исследование пунктатов очаговых образований выявляет в них аморфные белковые массы с большим содержанием нуклеопротеинов, в последующем даже кристаллы уратов. Специального лечения такого вида патологии печени не существует.

Лечение сопутствующих заболеваний

Как правило, подагра сочетается с развитием ожирения, в том числе абдоминального, и метаболического синдрома, у многих больных — с сахарным диабетом 2 типа.

Важно помнить, что подагра и гиперурикемия всегда сочетаются с высоким кардиоваскулярным риском. Около 2/3 больных подагрой погибают от ИБС и только менее 1/4 — от хронической почечной недостаточности (Gutman A.B., 1972; Radic M.T., 1964; Yusuf S. и соавт., 2004; Vazquez-Mellado J. и соавт., 2004).

Частота артериальной гипертензии у больных подагрой колеблется от 36 до 41%, а при сочетании подагры с метаболическим синдромом увеличивается до 72%.

https://t.me/medknigi

Krishnan E. и соавт. (2006) указывают на повышенный риск развития инфаркта миокарда у больных с подагрой после исключения влияния классических факторов риска.

Взаимодействие кристаллов моноурата натрия с клетками синовии приводит к синтезу большого количества провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α), хемокинов, лейкотриенов, супероксидных кислородных радикалов, протеиназ. Указанные вещества принимают участие в развитии не только подагрического артрита, но также атеросклероза и его осложнений (Насонов Е.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г., 2006).

Лечение сопутствующих заболеваний изложено в соответствующих главах руководства. Здесь лишь отметим, что в лечении метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа большая роль отводится лечебному питанию, препаратам, уменьшающим инсулинорезистентность, в частности, метформину (группа бигуанидов) и препаратам тиазолидиндионов (пиоглитазон). Подробно об этом см. в главе «Лечение сахарного диабета». В литературе имеются указания, что лечение метформином приводило не только к уменьшению инсулинорезистентности, но и к улучшению течения подагры, в том числе уменьшению выраженности суставного синдрома и частоты обострений.

Лечение артериальной гипертензии проводится в соответствии с общепринятыми положениями (см. главу «Лечение артериальной гипертензии» в томе «Лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы»). Здесь лишь подчеркнем важность достижения целевого уровня артериального давления (лучше не больше 130/80 мм рт.ст.).

Из гипотензивных препаратов наиболее подходящими являются ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (в первую очередь лозартан как увеличивающий выделение уратов с мочой и снижающий урикемию), селективные β_1-адреноблокаторы, антагонисты кальция. Не рекомендуется применение тиазидных и петлевых диуретиков в связи с их способностью задерживать выведение уратов. Особенно это выражено у тиазидных диуретиков.

Рекомендации EULAR по ведению больных подагрой

Считаем целесообразным, заканчивая обсуждение лечения подагры, привести основные положения рекомендаций Европейской антиревматической лиги (2006) по ведению больных подагрой. Сила рекомендаций выражена в аналоговой визуальной шкале (от 0 до 100 мм). По своей силе рекомендации расположились следующим образом по степени убывания: 7, 1, 2, 4, 3, 8, 9, 11, 12, 10, 5, 8. Мы же перечисляем рекомендации последовательно, по порядку номеров.

Основные положения рекомендаций Европейской антиревматической лиги по ведению больных подагрой (2006), основанные на доказательствах:

1. Оптимальное лечение подагры требует как нефармакологических, так и фармакологических подходов и должно учитывать:
 а) специфические факторы риска (уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, предшествующие атаки, рентгенографические данные);
 б) клиническую фазу (острая или рецидивирующая подагра, межприступный перио́д, хроническая тофусная подагра);
 в) общие факторы риска (возраст, пол, ожирение, употребление алкоголя, лекарственные средства, повышающие уровень мочевой кислоты, лекарственные взаимодействия и сопутствующие заболевания.

 Сила рекомендаций 96 мм.

 Уровни доказательности рекомендации. Имеются доказательства, что комбинация немедикаментозных и медикаментозных методов лечения является более эффективной, чем отдельная монотерапия (уровень доказательности Ib). При лечении больного важно принимать во внимание клиническую фазу (уровень доказательности Ib), содержание мочевой кислоты в сыворотке крови и частоту предыдущих атак (уровень доказательности IIb), сопутствующие заболевания и факторы риска (уровень доказательности Ib).
2. Обучение пациента и правильный образ жизни, советы по снижению массы тела, диете, уменьшению приема алкоголя (особенно пива) являются ключевыми аспектами лечения.

 Сила рекомендации 95 мм.

 Уровни доказательности рекомендации. Питание, бедное пуриновыми соединениями, и снижение массы тела уменьшают уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (уровень доказательности IIb). Алкоголь, особенно пиво, является независимым фактором риска подагры (уровень доказательности III). При лечении больного должны быть обязательно даны рекомендации относительно борьбы с ожирением, диеты, количества и типа употребляемого алкоголя. Имеется общее согласованное мнение, но отсутствуют научные данные о том, что

обучение по подагре и ее лечению улучшает исход, непосредственно (например, улучшает самочувствие) или опосредованно влияя на приверженность больного к изменению образа жизни (уровень доказательности IV).

3. Лечение ассоциированных (сопутствующих) заболеваний и воздействие на такие факторы риска, как гипергликемия, ожирение и курение, должны рассматриваться как важная часть ведения больных подагрой.
Сила рекомендации 93 мм.
Уровни доказательности рекомендации. Распознавание и лечение сопутствующих заболеваний и факторов риска должно рассматриваться как часть лечения подагры и общего ведения больного и может благоприятно влиять как на сопутствующие заболевания, так и на подагру (уровень доказательности Ib).
4. Перорально применяемый колхицин и/или нестероидные противовоспалительные препараты являются средствами первой линии для лечения острого приступа подагры. При отсутствии противопоказаний НПВП являются удобным и наиболее распространенным выбором.
Сила рекомендации 94 мм.
Уровни доказательности рекомендаций. Перорально применяемый колхицин или нестероидные противовоспалительные препараты эффективно уменьшают симптомы острого подагрического приступа (уровень доказательности Ib). Вместе с тем колхицин может быть причиной тяжелой диареи, особенно при применении высоких доз и частом приеме, а прием НПВП ассоциируется с увеличенным риском желудочно-кишечных кровотечений и может оказать кардиотоксичное влияние. Несмотря на это, НПВП применяются наиболее часто, предпочтение этим препаратам в большой степени основано на традициях и личном опыте, поскольку оба этих метода лечения непосредственно не сравнивались.
5. Высокие дозы колхицина приводят к побочным эффектам, а низкие дозы (например, 0,5 мг 3 раза в день) могут быть достаточны у ряда пациентов с острым подагрическим артритом.
Сила рекомендации 83 мм.
Уровни доказательности рекомендаций. Колхицин в высоких дозах эффективен, но также и очень токсичен, даже если длительность лечения короткая (уровень доказательности Ib). Получило широкое распространение мнение о том, что альтернативой может быть режим низких доз, но это положение нуждается в строгих доказательствах (уровень доказательности IV).
6. Удаление синовиальной жидкости и введение внутрисуставно длительно действующих глюкокортикостероидов является эффективным и безопасным методом лечения острого подагрического приступа.
Сила рекомендации 80 мм.
Уровни доказательности рекомендации. Удаление синовиальной жидкости может быть полезным при остром подагрическом приступе, но этому нет научных доказательств (уровень IV). Внутрисуставное введение длительно действующих глюкокортикостероидов эффективно купирует боль при острой подагрической атаке (уровень IIb). Это может быть особенно полезно для больных с тяжелой моноартикулярной атакой и в тех ситуациях, когда нестероидные противовоспалительные средства и колхицин противопоказаны.
7. Уратснижающая терапия показана больным с рецидивирующими острыми подагрическими атаками, артропатией, тофусами или рентгенологическими проявлениями подагры.
Сила рекомендаций 97 мм.
8. Целью уратснижающей терапии является растворение и предупреждение формирования кристаллов. Это достигается поддержанием уровня мочевой кислоты в сыворотке крови ниже точки насыщения для моноурата натрия (≤360 мкмоль/л).
Сила рекомендации 91 мм.
Уровни доказательности рекомендаций. Целью уратснижающей терапии является предупреждение формирования и растворение кристаллов. Имеются данные, что для достижения этой цели необходимо поддерживать содержание мочевой кислоты в сыворотке крови на уровне 360 мкмоль/л (6 мг/дл) или ниже (уровень доказательности III). Этот уровень мочевой кислоты в сыворотке крови отражает тканевой уровень, который ниже точки насыщения для моноурата натрия.
9. Лечение аллопуринолом является длительно действующей адекватной уратснижающей терапией. Она должна начинаться с низких доз (100 мг в день) и повышаться при необходимости на 100 мг каждые 2-4 недели. Дозы нужно особенно тщательно подбирать у больных с нарушением функции почек. Если проявляется токсичность аллопуринола, возможными вариантами выбора могут быть другие ингибиторы ксантиноксидазы, урикозурические препараты или десенсибилизация к аллопуринолу (последняя проводится только в случаях с легкой кожной сыпью).

https://t.me/medknigi

Сила рекомендации 91 мм.

Уровни доказательности рекомендаций. Аллопуринол является эффективным препаратом для длительного лечения хронической подагры (уровень доказательности Ib) и эффективным уратснижающим средством с демонстративным дозозависимым влиянием на уровень сывороточной мочевой кислоты (уровень доказательности IIb). Хотя нет формальных исследований, стратегия приема аллопуринола со стартовой дозы 100 мг в день (особенно у больных с нарушением функции почек) с последующим последовательным увеличением дозы на 100 мг до достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови является предпочтительной по сравнению со стратегией приема фиксированной дозы аллопуринола (уровень доказательности IV). Для больных с гиперчувствительностью к аллопуринолу можно применить другие уратснижающие средства. Десенсибилизация к аллопуринолу является дополнительным выбором, но только тогда, когда имеется слабо выраженная чувствительность к аллопуринолу (уровень доказательности IV).

10. Урикозурические препараты пробенецид и сульфинперазон могут применяться как альтернатива аллопуринолу у больных с нормальной функцией почек, но относительно противопоказаны больным с уролитиазом. Бензбромарон можно назначать больным со слабо и умеренно выраженной почечной недостаточностью, но при низком риске гепатотоксичности.

Сила рекомендации 87 мм.

Уровни доказательности рекомендации. Пробенецид и сульфинпиразон эффективны, но, вероятно, уступают аллопуринолу в снижении уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (уровень доказательности IIa). Они не должны применяться у больных с почечными нарушениями (уровень доказательности IIb). Напротив, бензбромарон (сильный урикозурический препарат) является даже более эффективным, чем аллопуринол, у больных с нарушением функции почек (уровень доказательности IB). Тем не менее его применение должно быть ограничено в связи с редкими случаями тяжелой гепатотоксичности.

11. Профилактика острых подагрических атак в течение первого месяца уратснижающей терапии может достигаться применением колхицина (0,5-1 мг в день) и/или приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (с гастропротекторами при показаниях).

Сила рекомендации 90 мм.

Уровни доказательности рекомендаций. Доказательства в пользу применения низких доз колхицина с целью профилактики острого подагрического приступа с начала уратснижающей терапии очевидны (уровень доказательности Ib), в то время как аргументы в пользу применения НПВП с той же целью менее убедительны (уровень доказательности IIa). Обе группы препаратов имеют серьезные побочные эффекты и необходимо тщательно оценивать их пользу и риск.

12. В тех случаях, когда подагра ассоциируется с диуретической терапией, необходимо прекратить прием диуретиков, если это возможно. При гипертензии и гиперлипидемии следует рассмотреть применение лозартана и фенофибрата соответственно (оба препарата обладают умеренным урикозурическим эффектом).

Сила рекомендации 88 мм.

Уровень доказательности рекомендации. Прием диуретиков при подагре следует прекратить, если это возможно (уровень доказательности IV), должна быть рассмотрена подходящая альтернативная антигипертензивная терапия без диуретиков (уровень доказательности IV). Урикозурический и уратснижающий эффекты хорошо известны у антигипертензивного препарата лозартана (уровень доказательности IIB) и у липидснижающего препарата фенофибрата (уровень доказательности Ib), это делает привлекательным их применение у больных, нуждающихся в антигипертензивной и липидснижающей терапии соответственно. Вместе с тем клиническая роль и эффективность этих препаратов до сих пор неизвестна.

Уровни доказательности в рекомендациях Европейской антиревматической лиги по ведению больных подагрой (2006):

Ia – метаанализ рандомизированных контролируемых исследований;
Ib – рандомизированное контролируемое исследование;
IIa – нерандомизированное контролируемое исследование;
IIb – квазиэкспериментальное исследование;
III – неэкспериментальные описательные исследования, такие, как сравнительные, корреляционные или описание случая в сравнении с контролем;
IV – сообщения комитетов экспертов или мнений и/или клинический опыт авторитетных авторов.

https://t.me/medknigi

Оценка эффективности лечения подагры

Основными показателями, свидетельствующими об эффективности лечения подагры, являются:

- клинические показатели – уменьшение частоты приступов подагры (острого подагрического артрита), значительное уменьшение величины тофусов или даже их полное рассасывание, отсутствие прогрессирования нефроуролитиаза (при ультразвуковом исследовании почек и мочевыводящих путей не определяется дальнейшего увеличения имеющихся камней в диаметре и их количества, отмечается даже уменьшение величины камней;
- снижение потребности в нестероидных противовоспалительных средствах, колхицине;
- снижение или даже нормализация уровня мочевой кислоты в крови.

Прогноз при подагре

В настоящее время расширились диагностические и лечебные возможности при подагре, что сказалось на прогнозе. В настоящее время прогноз при ранней диагностике, адекватном лечении, понимании больным сути заболевания и факторов, способствующих развитию подагры, а также нормализации образа жизни расценивается как благоприятный. Следует также учесть, что прогноз при подагре зависит от успешной диагностики и лечения сопутствующих заболеваний и состояний, таких как метаболический синдром (в том числе кардинального его признака – абдоминального ожирения), дислипидемии, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, жировой болезни печени (жирового гепатоза, стеатогепатита) и др.

Существует ряд прогностически неблагоприятных факторов, к ним относятся:

- развитие подагры в молодом возрасте (до 30 лет);
- стойко высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (>360 мкмоль/л);
- суточное выделение мочевой кислоты с мочой более 1100 мг (в этой ситуации резко возрастает риск развития мочекаменной болезни);
- сочетание мочекаменной болезни с инфекцией мочевыводящих путей, особенно с хроническим пиелонефритом;
- развитие у мужчин выраженной доброкачественной гиперплазии предстательной железы с нарушением оттока мочи;
- прогрессирующая подагрическая нефропатия, особенно в сочетании с нефролитиазом, диабетической нефропатией, хроническим пиелонефритом, артериальной гипертензией.

В 20-60% случаев при подагре развивается мочекаменная болезнь, которая при наличии частых обострений с выраженными болями, иногда необходимостью хирургического лечения ухудшает качество жизни. Кроме того, наличие камня в лоханке, мочеточниках нарушает отток мочи, способствует инфицированию мочевыводящих путей, может способствовать развитию или прогрессированию уже развившейся хронической почечной недостаточности. Как указывают проф. В.И.Мазуров и соавт. (2008), почечная недостаточность является причиной смерти больных в 18-25% случаев (особенно при сочетании с диабетической нефропатией).

Причиной смерти больных подагрой могут быть кардиоцеребральные катастрофы, особенно при наличии выраженной артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда, жизнеугрожающие аритмии сердца, острая сердечная недостаточность, острые нарушения мозгового кровообращения).

Диспансеризация больных подагрой

Больные подагрой подлежат длительному, практически пожизненному диспансерному наблюдению, которое осуществляют ревматолог и терапевт.

При легком течении заболевания обследование больных и назначение комплексного лечения проводится в поликлинике, при течении средней тяжести и тяжелом – в ревматологическом или общетерапевтическом отделении стационара.

Периодичность врачебных осмотров, лабораторного и рентгенологического контроля следующая.

При легком течении заболевания осмотры ревматологом и терапевтом проводят 2 раза в год, с такой же частотой выполняют общий анализ крови, мочи, анализ мочи по Нечипоренко, определение в крови уровня креатинина, билирубина, трансаминаз, показателей липидного спектра (общий холестерин, триглицериды, холестерин, липопротеины низкой и высокой плотности, триглицериды), содержание глюкозы (лучше в цельной, капиллярной крови из пальца) натощак и через 2 часа после еды. Определение уровня мочевой кислоты в крови в начале уратснижающей терапии – каждые 2-4 недели, в последующем – каждые 6 месяцев.

При среднетяжелом и тяжелом течении подагры осмотры ревматологом и терапевтом проводятся 1 раз в 3 месяца, с такой же частотой выполняются и лабораторные исследования (перечень их тот

https://t.me/medknigi

же, что при легком течении подагры). Определение уровня мочевой кислоты производится в начале уратснижающей терапии каждые 2 недели, в последующем – 2 раза в год.

Рентгенография суставов и ультразвуковое исследование почек у всех больных рекомендуется выполнять 1 раз в год.

Во время диспансерного наблюдения оценивается эффективность проводимого лечения больного с подагрой в соответствии с приведенными выше критериями.

Наличие сопутствующих заболеваний у больного подагрой несомненно должно учитываться при организации диспансерного наблюдения, так как частота врачебных осмотров, выполнения лабораторных исследований, объем лечебных мероприятий, конечно, будут меняться.

Комплекс оздоровительных мероприятий при диспансерном наблюдении включает:

- рациональное питание (стол № 6, низкая калорийность, ограничение мясных и рыбных продуктов, животных жиров, легко всасывающихся углеводов, исключение алкоголя);
- здоровый образ жизни;
- медикаментозное лечение: антиподагрические средства, НПВС;
- физиотерапию;
- курортное лечение с использованием сернистых и радоновых ванн, грязей;
- по показаниям – стационарное лечение.

Профилактика

Профилактика показана лицам с отягощенной по подагре наследственностью, особенно при сочетании с почечной патологией, артериальной гипертензией, ожирением.

Профилактические мероприятия включают устранение или ослабление влияния факторов, способствующих гиперурикемии – приема диуретиков (фуросемида, гипотиазида, урегита), свинца, лечебного голодания, алкоголя, переедания, избытка в пище жира, пуриновых соединений.

При повышенном содержании в крови мочевой кислоты назначается диета с ограничением жиров и пуринов. При стойкой выраженной гиперурикемии, при гиперурикозурии >700 мг/сут, а также при невозможности установить тип метаболизма мочевой кислоты рекомендуется лечение аллопуринолом до нормализации показателей с последующим длительным его применением.

С профилактической целью рекомендуются также занятия физкультурой, бег, пешеходные прогулки, что увеличивает выведение из организма мочевой кислоты.

В разделе «Профилактика подагры» целесообразно обсудить тактику врача при так называемой бессимптомной гиперурикемии. Под термином «бессимптомная гиперурикемия» понимают стойко высокий уровень мочевой кислоты в крови без наличия артропатии и тофусов.

В этой ситуации следует, прежде всего, решить вопрос о том, первичная или вторичная гиперурикемия у пациента. Основные причины вторичной гиперурикемии обсуждены в начале главы. При вторичном генезе гиперурикемии следует обсудить возможности устранения или уменьшения действия причины, вызвавшей повышение уровня мочевой кислоты в крови. Чрезвычайно важно определить, имеется ли симптоматика хронического уратного интерстициального нефрита при гиперурикемии, потому что поражение почек в этом случае может предшествовать развитию артропатии. По мнению А.Н.Максудовой и соавт. (2008), бессимптомная гиперурикемия является существенным фактором риска или же ранним признаком развития подагры. Особенно пристальное внимание должно быть обращено на бессимптомную гиперурикемию, возникшую еще в детстве или юношеском возрасте. Нередко это бывает отражением наследственного дисметаболического синдрома.

При бессимптомной гиперурикемии оправдана следующая тактика:

- обязательное беспрекословное соблюдение здорового образа жизни (диета № 6 с пониженным содержанием пуринов, нормальная масса тела, режим физической активности, исключение употребления алкогольных напитков и пива, отказ от курения);
- определение уровня мочевой кислоты в крови и суточной экскреции ее с мочой 2 раза в год;
- УЗИ почек 1 раз в год;
- определение показателей липидного спектра в крови 1-2 раза в год и коррекция дислипидемии;
- проведение профилактической медикаментозной коррекции гиперурикемии, то есть лечения аллопуринолом (при отсутствии противопоказаний к нему) в следующих ситуациях:
 - а) стабильная гиперурикемия более 780 мкмоль/л у мужчин и более 600 мкмоль/л у женщин (А.Н.Максудова и соавт., 2008);
 - б) урикозурия более 1100 мг/сут (при таких показателях суточной урикозурии риск развития мочекаменной болезни около 50%).

Однако следует отметить, что уровни гиперурикемии, при которых следует проводить лечение аллопуринолом, и длительность лечения, к сожалению, не определены.

https://t.me/medknigi

73 Лечение микрокристаллических артритов

Микрокристаллические артриты (полиартриты) или кристалл-индуцированные артропатии — это группа артритов, обусловленных отложением микрокристаллов в синовиальной жидкости, в суставных и околосуставных тканях, нередко в различных внутренних органах, и характеризующихся развитием *острого синовиита* и/или формированием *хронического деструктивного артрита*.

Микрокристаллические артриты различаются в первую очередь в зависимости от типа откладывающихся кристаллов, а также определенных клинических и рентгенологических особенностей.

Согласно МКБ-10 микрокристаллические артриты классифицируются следующим образом:

М 10 — Подагра.

М 11 — Другие кристаллические артропатии.

М 11.0 — Отложение гидроксиапатита.

М 11.1 — Наследственный хондрокальциноз.

М 11.2 — Другой хондрокальциноз.

М 11.8 — Другие уточненные кристаллические артропатии.

М 11.9 — Кристаллическая артропатия неуточненная.

В 1993 г. Итальянским обществом ревматологов была опубликована удобная для практического врача классификация кристалл-индуцированных артропатий (**табл. 73.1**).

Микрокристаллический артрит, обусловленный моноуратом натрия (подагра), описан в самостоятельной главе.

Микрокристаллический артрит вследствие отложения пирофосфата кальция

Микрокристаллический артрит, обусловленный отложением пирофосфата кальция дигидрата, именуется также пирофосфатной артропатией, или хондрокальцинозом, или псевдоподагрой. При этом заболевании микрокристаллы пирофосфата кальция откладываются, прежде всего, в суставном хряще (в основном в среднем слое), хрящ дегенерирует, растрескивается, разрушается, что сопровождается субхондральным остеосклерозом и развитием остеофитов. Кроме того, кристаллы пирофосфата поступают в синовиальную жидкость, откладываются в суставной капсуле, синовиальной оболочке, в сухожилиях, связках, на мениске коленных суставов.

Пирофосфатная артропатия (хондрокальциноз) — распространенная патология. По данным McCarty (1979) — крупнейшего специалиста в области микрокристаллических артропатий, пирофосфатная артропатия наблюдается у 5% взрослого населения, частота увеличивается с возрастом. У лиц старше 70 лет частота болезни в 3–5 раз выше, чем в общей популяции. Важно отметить, что в возрасте до 30 лет заболевание не встречается. Пирофосфатной артропатией чаще болеют мужчины, чем женщины.

Точный патогенез заболевания неизвестен. Предполагается возможная роль следующих механизмов:

- возрастная активация расщепления АТФ в суставном хряще, при этом образуются АМФ и пирофосфат, далее избыток пирофосфата соединяется с кальцием, в хряще образуются кристаллы пирофосфата кальция;
- снижение активности ферментов в хряще и недостаточное разрушение пирофосфата;
- снижение содержания в хряще гликопротеинов, в норме подавляющих образование кристаллов в хрящевой ткани;
- стимуляция образования пирофосфата в суставном хряще трансформирующим фактором роста-β_1 и эпидермальным фактором роста;
- фагоцитоз кристаллов пирофосфата кальция нейтрофилами и моноцитами, выделение этими клетками медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов и хемотаксических факторов, привлекающих в сустав клетки воспаления с развитием синовиита.

Для выбора оптимального лечения пирофосфатной артропатии важно определить форму заболевания.

Выделяют **три основные формы пирофосфатной артропатии:**

- *наследственную*, связанную с генетическим дефектом, локализованным на коротком плече 5-й хромосомы. Как правило, эта форма наблюдается у лиц моложе 50 лет, при этом в анамнезе нередко имеются указания на семейный характер заболевания;
- *первичную* (идиопатическую, спорадическую);
- *вторичную*, обусловленную нарушениями обмена кальция и неорганического фосфата при таких

заболеваниях, как первичный гиперпаратиреоз, гемохроматоз, наследственно обусловленное снижение активности или абсолютный дефицит щелочной фосфатазы, гипомагниемия, болезнь Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация, связанная с избытком меди в организме), подагра (возможно одновременное сосуществование подагры и пирофосфатной артропатии; принято считать, что подагра является своеобразным предрасполагающим фактором развития пирофосфатной артропатии). К развитию пирофосфатной артропатии может предрасполагать также гипотиреоз. Пирофосфатная артропатия очень часто сочетается с остеоартрозом.

Клиническая картина. В рекомендациях Европейской антиревматической лиги по ведению больных с пирофосфатной артропатией (2010) выделены следующие клинические формы пирофосфатной артропатии:

- *бессимптомная депозиция пирофосфата кальция* – обычно выявляется случайно при популяционных или клинических исследованиях либо при инструментальном обследовании по другому поводу;
- *остеоартроз с депозицией пирофосфата кальция* – клиническая картина остеоартроза (остеоартрита) с выявлением депозитов пирофосфата кальция при инструментальном или гистологическом исследовании;
- *острый артрит с депозицией пирофосфата кальция* – острое начало, самолимитирующий характер синовиита, выявление депозитов пирофосфата кальция;
- *хронический артрит с депозицией пирофосфата кальция.*

Острая форма характеризуется сильными болями в суставе, выпотом, отечностью, покраснением кожи в области сустава, повышением температуры кожи над ним, резким ограничением движений в суставе. Чаще всего поражается коленный сустав, но в воспалительный процесс могут вовлекаться и другие суставы (лучезапястные, локтевые, тазобедренные), у некоторых больных возможен артрит I плюснефалангового сустава. Острый приступ болезни длится 1–2 недели, затем значительно ослабевает или может даже полностью прекратиться. Таким образом, острый пирофосфатный артрит во многом сходен с подагрой и эта форма обозначается многими как псевдоподагра.

Хроническая форма пирофосфатной артропатии по клиническому течению и симптомам очень напоминает остеоартроз (остеоартрит) и часто называется псевдоартрозной. При этом чаще всего поражаются коленные суставы, затем лучезапястные, пястнофаланговые, тазобедренные, плечевые, локтевые и голеностопные. Псевдоартрозная форма проявляется болями в указанных суставах при движениях в них или при длительном стоянии, припухлостью, нерезко выраженной деформацией.

В некоторых случаях поражение суставов при хронической пирофосфатной артропатии ограничивается стойким, прогрессирующим поражением (даже с развитием анкилоза) лишь одного сустава, чаще всего коленного.

Пирофосфатная артропатия может протекать с доминирующим и стойким поражением мелких

Таблица 73.1. Классификация кристалл-индуцированных артропатий Итальянского общества ревматологов (1993, с изм.)

Импрегнированные кристаллы	Форма кристалл-индуцированной артропатии (микрокристаллического артрита)
Моноурат натрия	Острый и хронический подагрический артрит: •первичный •вторичный (заболевания почек, крови и др.)
Кальция пирофосфата дигидрат	Острый и хронический хондрокальциноз: •первичный •вторичный (при сахарном диабете, гиперпаратиреозе, гемохроматозе и др.)
Гидроксиапатит кальция (основные фосфаты кальция)	Гидроксиапатитная кристалл-индуцированная артропатия: •первичная •вторичная (у больных с ХПН, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе)
Оксалат кальция	Оксалат-кальциевая кристалл-индуцированная артропатия: •первичная •вторичная (у больных с ХПН, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе

https://t.me/medkgl

суставов кисти и других, более крупных суставов и развитием утренней скованности. Однако типичной, классической для ревматоидного артрита деформации кисти обычно нет, отсутствуют антитела к цитруллированному полипептиду, а на рентгенограммах суставов нет таких выраженных эрозивных повреждений суставных костей, как при ревматоидном артрите.

Существует также вариант с поражением позвоночника и ограничением движений в нем, напоминающий анкилозирующий спондилоартрит.

Следует помнить, что возможен вариант пирофосфатной артропатии с прогрессирующим поражением многих крупных суставов (тазобедренных, коленных, плечевых, лучезапястных) с быстрой деструкцией, лизисом суставных поверхностей костей, быстрым нарушением функции суставов и яркими симптомами воспаления указанных суставов. Особенно тяжело при этом может поражаться тазобедренный сустав. Такая деструктивная форма пирофосфатной артропатии наблюдается у 20% больных, чаще у женщин в возрасте 60–70 лет (В. А. Насонова, М. Г. Астапенко, 1989).

Для диагностики пирофосфатной артропатии предложены **диагностические критерии** (McCarty, 1972).

1. Обнаружение кристаллов пирофосфата кальция (в синовиальной жидкости, при биопсии тканей или на вскрытии) при условии верификации их структуры методом рентгеновской дифракции.
2. Обнаружение моноклинных или триклинных кристаллов с характерными для пирофосфата кальция оптическими свойствами (отсутствие или слабая выраженность положительной двойной лучепреломляемости при поляризационной микроскопии с использованием компенсатора).
3. Наличие типичного хондрокальциноза на рентгенограммах пораженных суставов.
4. Острый артрит, особенно коленных или других крупных суставов.
5. Хронический артрит (полиартрит), особенно с поражением коленных, тазобедренных, лучезапястных, плечевых, пястных, локтевых, пястно-фаланговых суставов, течение которого сопровождается острыми атаками.

Достоверный диагноз пирофосфатной артропатии устанавливается при обнаружении первого критерия или сочетании 2-го и 3-го критериев.

Вероятный диагноз пирофосфатной артропатии характеризуется выявлением только кристаллов пирофосфата кальция или признаков хондрокальциноза на рентгенограмме.

О *возможном диагнозе* пирофосфатной артропатии говорят при наличии только характерных клинических проявлений (т. е. 4-го или 5-го критериев).

При недифференцированном артрите (особенно коленного или лучезапястного суставов у пожилых пациентов) необходимо проводить **исследование синовиальной жидкости** из воспаленного сустава на кристаллы пирофосфата кальция и ураты (рекомендации EULAR, 2010).

Важным методом диагностики является **рентгенография суставов**. Основные рентгенологические признаки пирофосфатной артропатии (хондрокальциноза):

- кальцификация суставного хряща (хондрокальциноз) в виде неинтенсивной линейной тени параллельно контуру суставной поверхности;
- очаговые точечные кальцификаты в области синовиальной оболочки и суставной капсулы;
- очаговые кальцификаты в периартикулярных тканях, сухожилиях, мышцах.

Наиболее характерные рентгенологические признаки хондрокальциноза обнаруживаются на рентгенограммах феморопателлярных, коленных, лучезапястных, локтевых, тазобедренных, плечевых суставов; кальцинаты часто обнаруживаются в области межпозвонковых дисков.

Большая роль в выявлении депозитов пирофосфата кальция отводится **ультразвуковому исследованию суставов**. Такие депозиты при УЗИ выявляются в виде гиперэхогенной ленты внутри гиалинового хряща и гиперэхогенных включений в фиброзной части хряща.

Основные принципы лечения микрокристаллического пирофосфатного артрита (артропатии)

1. **Коррекция метаболических нарушений** при вторичных формах заболевания (лечение гиперпаратиреоза, гипотиреоза, гемохроматоза, гепатолентикулярной дегенерации и др.). Лечение этих заболеваний, возможно, уменьшит тяжесть и прогрессирование пирофосфатной артропатии, однако полного исчезновения ее, конечно, не будет.
2. **Коррекция образа жизни**, нормализация массы тела, исключение алкоголя, разгрузка пораженных суставов, укрепление мышц, прилежащих к пораженным суставам и стабилизирующих их. При хронических формах, в первую очередь при остеоартрозоподобной, показано бальнеолечение (радоновые, сероводородные и др. ванны). В целом можно отметить, что

https://t.me/medknigi

при хронической пирофосфатной артропатии комплекс общих немедикаментозных мероприятий соответствует изложенным в главе «Лечение остеоартроза (остеоартрита)». Целесообразно санаторно-курортное лечение на курортах, имеющих сероводородные и радоновые источники и грязи (Пятигорск, Сочи, Мацеста, Евпатория, Саки, Серноводск и др.). Санаторно-курортное лечение проводится в фазе ремиссии.

3. **Лечение острой атаки** (острого микрокристаллического пирофосфатного артрита) проводится аналогично лечению острого подагрического артрита. Больному рекомендуется прием колхицина в тех же дозах, что и при подагре. Эффективно лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. При затяжном приступе, продолжающемся более 3 дней и не поддающемся лечению колхицином или НПВП, а также при противопоказаниях к приему этих средств, методом выбора является внутрисуставное или внутривенное введение глюкокортикостероидов (методика применения и дозы изложены в главе «Лечение подагры»).

 При необходимости применения глюкокортикоидов можно воспользоваться комбинированным препаратом *амбене*, который выпускается в виде готовых шприцев, имеющих две раздельные камеры с раствором А (2 мл) и раствором В (1 мл). Раствор А (2 мл) содержит дексаметазон (3,32 мг), лидокаина гидрохлорид (4 мг), натрия салициламид-α-ацетат (150 мг) и фенилбутазон (375 мг). Раствор В (1мл) содержит цианкобаламин (2,5 мг), лидокаина гидрохлорид (2 мг). Два раствора смешивают в готовом шприце, препарат вводят внутримышечно 1 раз в сутки, коротким курсом 3 инъекции в неделю ежедневно или через день. Препарат может купировать суставной болевой синдром благодаря тому, что в его состав входят глюкокортикоид дексаметазон и НПВП фенилбутазон, обладающие выраженным противовоспалительным эффектом. При отсутствии эффекта следует вводить глюкокортикостероиды внутрисуставно.

 При часто повторяющихся атаках пирофосфатной артропатии может быть полезным постоянный прием *колхицина* 0,5–0,6 мг 1–3 раза в день, однако длительность приема не определена.

4. **Протезирование** проводится при прогрессирующей деструкции крупного сустава.

Рекомендации EULAR по лечению пирофосфатной артропатии (2010)

1. При **острой пирофосфатной артропатии** оптимальными и безопасными методами лечения являются *покой*, *холодовые аппликации*, пункция сустава и *внутрисуставное введение длительно действующих глюкокортикоидов* (уровень доказательности (УД) IIa-IV).
2. Эффективным подходом к лечению **острой пирофосфатной артропатии** является прием *НПВП* (при необходимости с гастропротекцией) и низких доз *колхицина* (0.5 мг 3-4 раза в день с начальной дозой 2 мг или без нее), однако использование этих препаратов часто ограничивается их токсичностью и наличием сопутствующих заболеваний, особенно у пожилых (УД IIb).
3. При **острой пирофосфатной артропатии** короткий курс *пероральных глюкокортикоидов* может оказаться эффективным при отсутствии ответа на внутрисуставное введение глюкокортикоидов, а также является альтернативой колхицину и/или НПВП (УД IIa).
4. **Профилактика частых атак острой пирофосфатной артропатии** может достигаться применением низких доз *колхицина* (0.5-1 мг в день) или низких доз *НПВП* (при необходимости с гастропротекцией) (УД IIb для колхицина и IV для НПВП).
5. Лечение больных **остеоартрозом с депозитами кристаллов пирофосфата кальция** такое же, как и без депозитов (УД Ia).
6. При **хроническом течении пирофосфатной артропатии** лечение включает в себя *НПВП* (при необходимости с гастропротекцией), *колхицин* (0.5-1 мг в день), низкие дозы *глюкокортикоидов*, *метотрексат* и *гидроксихлорохин* (УД Ib для колхицина и гидроксихлорохина, III для метотрексата и IV для НПВП и глюкокортикоидов).
7. При выявлении таких **сопутствующих болезней** как первичный гиперпаратиреоз, гемохроматоз, гипомагнезиемия должно проводиться соответствующее лечение (УД IV).
8. В настоящее время не существует метода лечения, способного модифицировать или растворять кристаллы пирофосфата кальция. **Бессимптомная депозиция пирофосфата кальция** не является показанием для терапии (УД IV).

https://t.me/medknigi

Микрокристаллический артрит вследствие отложения гидроксиапатита кальция (гидроксиапатитная артропатия)

Гидроксиапатит кальция (основной фосфат кальция) в норме образуется и содержится в костях и зубах. При гидроксиапатитной артропатии кристаллы гидроксиапатита кальция откладываются в мягких периартикулярных тканях (главным образом, в сухожилиях, связках, прилегающей к суставу фасции) и в собственно суставных тканях, эпизодически (в периоде обострения) вызывая острый синовиит.

Заболевание обычно развивается после 40 лет, особенно часто в пожилом или старческом возрасте с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

Различают первичную и вторичную гидроксиапатитную артропатию. Происхождение *первичной формы* заболевания неизвестно, предполагается возможная роль семейно-наследственной предрасположенности, профессиональных факторов и метаболических нарушений. Имеются отдельные сообщения о возможной роли в развитии первичной гидроксиапатитной артропатии выраженной дислипидемии. Это важно учитывать, так как дислипидемии очень характерны для пожилых людей и их коррекция может предупредить развитие гидроксиапатитной артропатии, а при уже развившемся заболевании задержать его прогрессирование.

Вторичная форма гидроксиапатитной артропатии возникает при следующих патологических состояниях (Reginato, Hoffman,1998):

- деформирующий остеоартроз;
- деструктивный артрит;
- тендинит, бурсит;
- опухолевидный кальциноз (наследственная и спорадическая формы);
- гиперпаратиреоз;
- синдром Бернетта;
- хроническая почечная недостаточность и хронический гемодиализ;
- коллагенозы (например, системная склеродермия, синдром CREST, дерматомиозит);
- метастатический кальциноз у больных с инсультом или повреждением спинного мозга.

Следует обратить внимание, что при таком распространенном заболевании, как остеоартроз (остеоартрит) может развиваться гидроксиапатитная артропатия. Reginato и Hoffman (1998) полагают, что обнажение субхондральной кости при деформирующем остеоартрите может приводить к выходу кристаллов гидроксиапатита в полость сустава и развитию синовиита (пример — «горячие» узелки Гебердена).

Важной для практического врача является возможность развития гидроксиапатитной артропатии у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на перманентном гемодиализе.

Следует также отметить, что гидроксиапатитная артропатия может сочетаться с хондрокальцинозом, а иногда развиваться у больных с гипер- или гипотиреозом.

Клиническая картина гидроксиапатитной артропатии или микрокристаллического артрита (артропатии) вследствие отложения основных фосфатов кальция описана в т.2 руководства «Диагностика болезней внутренних органов». Здесь лишь отметим, что чаще всего поражаются плечевые, коленные, тазобедренные, межфаланговые суставы. При этом наиболее характерны эпизоды острого или подострого периартикулярного воспаления в области указанных суставов. Острый или подострый периартрит проявляется резко выраженными локальными болями, ограниченной припухлостью тканей — обычно в проекции воспаленного сухожилия или слизистой сумки.

В этом же месте наблюдается гиперемия кожи, иногда с гипертермией. Указанная симптоматика периартрита практически всегда сопровождается ограничением активных движений в суставе в зависимости от пораженного сухожилия.

Важно подчеркнуть, что у 70–75% больных поражаются плечевые суставы, развивается клиника плечелопаточного периартрита. Периартрит локтевого сустава проявляется признаками эпикондилита. При поражении периартикулярных тканей коленного сустава появляются интенсивные боли при ходьбе, при пальпации коленного сустава определяются болезненные точки в области прикрепления пораженных сухожилий и очень часто у наружного края надколенника (это может указывать на поднадколенниковый бурсит).

Дифференциально-диагностические трудности могут возникнуть при воспалительном поражении I плюснефалангового сустава. Такое поражение следует дифференцировать с подагрой, для чего необходимо воспользоваться ее диагностическими критериями (см. главу «Лечение подагры»).

Следует обратить особое внимание на клинические особенности гидроксиапатитной артропатии с поражением мелких суставов кисти. В этом случае очень характерны постоянные тупые боли в пальцах, особенно выраженные ночью, утренняя скованность суставов кисти, клиника теносиновиита сгибателей, у некоторых больных развивается синдром карпального канала.

Как уже было сказано, для гидроксиапатитной

https://t.me/medknigi

артропатии наиболее характерно периартикулярное поражение. Однако нередко развивается и выраженное поражение самих суставов с развитием синовиита и появлением выпота в суставе. При этом чаще поражаются плечевые, коленные и тазобедренные суставы.

Особого внимания заслуживает *гидроксиапатитная артропатия плечевого сустава — плечевой синдром Милуоки.*

При этой форме гидроксиапатитной артропатии развивается тяжелый дегенеративный артрит плечевого сустава со следующими характерными особенностями:

- чаще наблюдается у женщин старше 70 лет;
- часто двустороннее поражение плечевых суставов;
- боль (чаще при движениях) и ограничение движений в плечевом суставе;
- дефигурация и припухлость в области пораженного сустава, уменьшение активных (в первую очередь) и пассивных движений (значительно затруднено поднятие руки выше горизонтального уровня);
- крепитация в суставе при движениях в нем (хорошо воспринимается пальпаторно);
- на рентгенограмме сустава симптоматика остеоартрита, часто подвывихи головки плеча, кроме того, признаки кальцификации периартикулярных мягких тканей;
- обнаружение в синовиальной жидкости при обычном исследовании лишь небольшого лейкоцитоза.

Диагноз гидроксиапатитной артропатии

Наиболее характерны и актуальны следующие диагностические признаки:

- рецидивирующие атаки периартрита обычно одной и той же (но часто и различной) локализации;
- нередко симптоматика выраженного синовиита со стороны пораженных суставов;
- рентгенологическое выявление множественных очагов обызвествления (кальцификатов) в периартикулярных мягких тканях как пораженных суставов, так и суставов, не вовлеченных в воспалительный процесс. Целесообразно выполнить рентгенограммы симметричных и 2–3 непораженных суставов, прежде всего плечевых. Это важно еще и потому, что у некоторых больных спустя несколько недель или даже месяцев после купирования острой атаки гидроксиапатитной артропатии кальцификаты в области воспаленного сустава могут исчезать, а в последующем появляться вновь;
- очень высокая концентрация кальция в синовиальной жидкости (до 300 мг/л, в норме — 70–80 мг/л);
- обнаружение в синовиальной жидкости кристаллов гидроксиапатита (основных фосфатов кальция) методом электронной микроскопии или при окрашивании аспирата 2% раствором ализаринового красного при pH 4,2. Этот краситель образует с кристаллами гидроксиапатита комплексы красного цвета. При обычной световой и при поляризационной микроскопии кристаллы гидроксиапатита не видны.

Для выявления кристаллов гидроксиапатита полезны также методы дифракционного рентгеновского исследования и инфракрасной спектрометрии.

В определенной мере диагностике гидроксиапатитной артропатии могут помочь *диагностические критерии* Amor и соавт. (1982).

Большие критерии:

- предшествующий артрит или полиартрит (острый, подострый, рецидивирующий, полностью обратимый);
- периартикулярная кальцификация пораженных суставов;
- исчезновение кальцификации во время острого приступа;
- макро- или микрокристаллы гидроксиапатита в синовиальной жидкости или в периартикулярных тканях.

Малые критерии:

- наличие на рентгенограмме кальцификатов в области двух суставов (кроме пораженных);
- асептическая синовиальная жидкость;
- отсутствие микрокристаллов в синовиальной жидкости при микроскопии;
- повышение содержания кальция в синовиальной жидкости;
- высокая чувствительность к лечению НПВП в период острой атаки.

Диагноз гидроксиапатитной артропатии ставится при наличии трех больших критериев или двух больших и одного малого при отсутствии клинико-лабораторных признаков другого заболевания.

Лечение гидроксиапатитной артропатии

Лечение острой формы заболевания

Специфического лечения этого заболевания не существует. Существует мнение, что через не-

сколько дней или недель острый периартрит или артрит проходит самостоятельно. Однако лечение все-таки приходится проводить из-за выраженных болей и ограничения движений в пораженном суставе. Острая атака гидроксиапатитного периартрита или артрита купируется, прежде всего, нестероидными противовоспалительными препаратами. Имеются также сообщения о применении колхицина. НПВП или колхицин применяются так же, как при подагре (см. главу «Лечение подагры»), обычно около 2 недель. В то же время В. А. Насонова, М. Г. Астапенко (1989) указывали, что колхицин не оказывает ни лечебного, ни профилактического эффекта при гидроксиапатитной артропатии. При очень выраженных острых проявлениях заболевания вводят внутрисуставно глюкокортикостероидные препараты. В. И. Мазуров и Н. А. Куницкая (2005) указывают, что препаратами выбора являются триамцинолона гексацетонид для внутрисуставного введения и бетаметазон для инъекций в мягкие периартикулярные ткани.

Лечение хронической формы гидроксиапатитной артропатии

С целью уменьшения болевого синдрома обычно применяются НПВП. Кроме того, широко используют формы НПВП для местного применения в виде мазей и гелей (см. главу «Лечение остеоартрита»).

В лечении хронических форм гидроксиапатитной артропатии применяется местное физиотерапевтическое лечение (электрофорез йода, фонофорез гидрокортизона, синусоидальные модулированные токи, парафиновые и грязевые аппликации и др.). У многих больных весьма эффективной оказывается бальнеотерапия (радоновые, сероводородные, йодобромные ванны и др.). В целом можно сказать, что физиотерапевтическое лечение аналогично тому, которое проводится при лечении остеоартрита.

Хирургическое лечение

Показаниями к хирургическому лечению являются тяжело протекающие хронические формы болезни с выраженными деструктивными изменениями. В зависимости от характера и объема изменений решается вопрос об артропластике, синовэктомии, пластике сухожилий и других вмешательствах.

Микрокристаллический артрит вследствие отложения оксалата кальция

Микрокристаллический артрит, обусловленный отложением кристаллов оксалата кальция (оксалаткальциевая артропатия) — достаточно редкая патология.

Различают две формы заболевания — первичную и вторичную. Первичная оксалаткальциевая артропатия наблюдается при редком наследственном нарушении аминокислотного метаболизма — первичной оксалурии. В основе первичной оксалурии лежит нарушение обмена глиоксиловой аминокислоты. Различают 2 типа первичной оксалурии. При 1-м типе имеется генетический дефект в области 2q36-q37, вследствие чего возникает дефицит печеночного фермента аланин-глиоксилат-аминотрансферазы, что приводит к увеличению экскреции с мочой щавелевой кислоты и, кроме того, окисленной и восстановленной форм глиоксиловой кислоты. При 2-м типе первичной оксалурии отмечается врожденный дефицит фермента глицератдегидрогеназы, что в конечном итоге приводит к увеличению экскреции с мочой не только щавелевой кислоты, но и L-глицериновой кислоты. В обоих случаях в организме имеется избыток щавелевой кислоты.

При первичной оксалурии наблюдается образование оксалатных камней в мочевыводящих путях и почках, нефрокальциноз, рано развивается хроническая почечная недостаточность, отложение оксалата кальция происходит не только в почках, но и в других органах и тканях.

Клинические проявления первичной оксалурии (почечные колики, гематурия, высокая экскреция кальция с мочой) наблюдаются уже в раннем детском возрасте и к 20–30 годам развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности. На поздних стадиях первичной оксалурии (на стадии ХПН) может развиться острый или хронический оксалаткальциевый артрит или периартрит. У многих больных оксалаткальциевая артропатия развивается раньше ХПН.

Вторичная оксалаткальциевая артропатия развивается у больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Щавелевая кислота и ее соли, прежде всего оксалат кальция чрезвычайно плохо выводятся почками и даже эффект гемодиализа в этом случае мал или вообще отсутствует. Оксалат кальция откладывается в костях, суставном хряще, синовиальной оболочке,

периартикулярных тканях и даже в кровеносных сосудах. Поражаться могут практически все суставы, но особенно характерно отложение кристаллов оксалата кальция в мелких суставах кистей, в суставах запястий, стоп, локтевых, коленных, голеностопных суставах.

В этих суставах наблюдаются боли, возможна клиника острого артрита с развитием выраженного синовиита, отечности тканей в области сустава, ограничением движений в суставе. У многих больных наблюдается клиника периартрита.

При постановке диагноза оксалаткальциевой артропатии принимают во внимание следующие обстоятельства:

- наличие хронической почечной недостаточности в терминальной стадии;
- наличие клиники артрита (полиартрита) и часто периартрита различных суставов, но особенно кистей, стоп, голеностопных, локтевых, коленных суставов;
- выделение оксалатов с мочой в большом количестве (в норме суточное выделение оксалатов с мочой не превышает 60 мг);
- в синовиальной жидкости определяют кристаллы оксалата кальция в виде двойной трехгранной пирамиды, при поляризационной микроскопии характерно сильное положительное двойное лучепреломление;
- в моче определяются кристаллы оксалата кальция в большом количестве.

Лечение оксалаткальциевого артрита (артропатии) практически не разработано. Принято считать, что лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, колхицином, внутрисуставными инъекциями глюкокортикостероидов эффекта не дает. Возможно местное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в виде гелей, мазей, кремов (эффект невелик).

При ***первичной оксалурии*** некоторый эффект наблюдается после одновременной пересадки печени и почек. Кроме того, при первичной оксалурии можно получить положительный эффект от больших доз витамина B_6 (100 мг в сутки), однако в последующем эффект ослабевает.

https://t.me/medknigi

74 Лечение остеопороза

Остеопороз — системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением качества и микроархитектоники костной ткани, снижением прочности и увеличением хрупкости костей и риска их переломов.

Проблема остеопороза чрезвычайно актуальна в связи с большой его распространенностью и высокой частотой переломов. В мире насчитывается около 250 млн. человек, страдающих остеопорозом (Г. Я. Шварц, 2002). Согласно данным различных эпидемиологических исследований, остеопорозом болеют в среднем 5–10 % населения, причем значительно чаще женщины. Остеопороз развивается у каждой третьей женщины после наступления менопаузы и более чем у половины людей в возрасте 75–80 лет (Л. Я. Рожинская, С. В. Моисеев, 2008). При денситометрическом обследовании лиц в возрасте старше 50 лет, в соответствии с критериями ВОЗ, остеопороз выявляется в России у 33 % женщин и у 20 % мужчин (Е. Е. Михайлов и соавт., 1997). В Республике Беларусь к 70 годам более половины женщин и около 20 % мужчин имеют выраженный остеопенический синдром или остеопороз (Э. В. Руденко, 2008).

По данным Nguyen и соавт. (2004), для 50-летней женщины риск перелома позвоночника составляет 15,5 %, шейки бедра — 17,5 %, костей запястья — 16 %, любого из трех участков скелета — 39,7 %; 50 % женщин в возрасте старше 50 лет переносят остеопоротический перелом.

Amin и Felson (2001) указывают, что каждый 8-й мужчина, достигший возраста 59 лет, также переносит в дальнейшем остеопоротический перелом, при этом почти 30 % всех переломов шейки бедра и 20 % переломов позвоночника имеют место именно у мужчин.

Последствия переломов шейки бедра печальны: 20 % больных умирают в течение 6 месяцев, а у 50 % выживших пациентов резко снижается качество жизни, 30 % (а по некоторым данным даже 50 %) становятся инвалидами и нуждаются в постороннем уходе (Heaney, 2003). По данным ВОЗ, переломы проксимального отдела бедренной кости ставят остеопороз на 4 место среди всех причин инвалидности и смертности (А. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова, 2008).

Считаем необходимым привести классификацию остеопороза, знание которой позволит практическому врачу правильно и рационально проводить лечение. Наиболее удобной и часто используемой является классификация остеопороза Российской ассоциации по остеопорозу (**табл. 74.1**).

Классификация остеопороза согласно МКБ-10 приведена в **табл. 74.2**.

Первичный остеопороз — это остеопороз, не обусловленный приемом лекарственных препаратов и теми заболеваниями и состояниями, которые перечислены в разделе «вторичный остеопороз».

Постменопаузальный остеопороз (I тип) — это остеопороз, развивающийся у женщин от начала наступления менопаузы до 70 лет. Пáтогенез постменопаузального остеопороза — см. **рис. 74.4** на с. 1333.

Сенильный остеопороз (II тип) — это остеопороз, развивающийся как у мужчин, так и у женщин в возрасте старше 70 лет. Схема патогенеза сенильного остеопороза приведена на **рис. 74.1**.

Постменопаузальный и сенильный остеопороз являются наиболее распространенными формами первичного остеопороза.

Идиопатический остеопороз — это остеопороз неясной этиологии, развивающийся у женщин в возрасте 20–50 лет (средний возраст 27–35 лет), у мужчин в возрасте 25–60 лет (средний возраст 40 лет). Диагноз идиопатического остеопороза может быть выставлен при обязательном и тщательном исключении всех форм вторичного остеопороза, остеомаляции и врожденных заболеваний скелета.

Ювенильный остеопороз — это остеопороз, развивающийся у мальчиков и девочек обычно за 2–3 года до пубертата (чаще в возрасте 10–11 лет), продолжающийся в течение 1–5 лет, имеющий благоприятный прогноз (наступает спонтанная ремиссия с восстановлением нормального роста костей). Однако следует отметить, что если в периоде существования клиники остеопороза развились деформации костей конечностей, спины, позвоночника, грудной клетки, то они необратимы. Диагноз ювенильного остеопороза требует исключения всех форм вторичного остеопороза, рахита, врожденных заболеваний скелета, несовершенного остеогенеза.

Тактика профилактики и лечения остеопороза в определенной мере определяется факторами риска остеопороза, которые можно подразде-

https://t.me/medknigi

Таблица 74.1. Классификация остеопороза (Российская ассоциация по остеопорозу, 1997)

Первичный остеопороз
Постменопаузальный остеопороз (I тип)
Сенильный остеопороз (II тип)
Ювенильный остеопороз
Идиопатический остеопороз

Вторичный остеопороз

1. Заболевания эндокринной системы
 1.1. Эндогенный гиперкортицизм (болезнь или синдром Иценко-Кушинга)
 1.2. Тиреотоксикоз
 1.3. Гипогонадизм
 1.4. Гиперпаратиреоз
 1.5. Сахарный диабет типа 1
 1.6. Гипопитуитаризм
 1.7. Полигландулярная эндокринная недостаточность
2. Ревматические заболевания
 2.1 Ревматоидный артрит
 2.2. Системная красная волчанка
 2.3. Анкилозирующий спондилоартрит
3. Заболевания почек
 3.1. Хроническая почечная недостаточность
 3.2. Почечный канальцевый ацидоз
 3.3. Синдром Фанкони
4. Заболевания крови
 4.1. Миеломная болезнь
 4.2. Талассемия
 4.3. Системный мастоцитоз
 4.4. Лейкозы и лимфомы
5. Заболевания органов пищеварения
 5.1. Состояние после резекции желудка
 5.2. Синдром мальабсорбции
 5.3. Хронические заболевания печени
6. Другие заболевания и состояния
 6.1. Иммобилизация
 6.2 Овариэктомия
 6.3. ХОБЛ
 6.4. Алкоголизм
 6.5. Неврогенная анорексия
 6.6. Нарушения питания
 6.7. Трансплантация органов
7. Генетические нарушения
 7.1. Несовершенный остеогенез
 7.2. Синдром Марфана
 7.3. Синдром Элерса-Данло
 7.4. Гомоцистинурия, лизинурия
8. Лекарственные средства
 8.1. Глюкокортикоиды
 8.2. Антиконвульсанты
 8.3. Иммунодепрессанты
 8.4. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона
 8.5. Алюминийсодержащие антациды
 8.6. Тиреоидные гормоны

лить на немодифицируемые и модифицируемые (**табл. 74.3**).

Врач должен предусмотреть возможность и необходимость уменьшения влияния факторов риска развития остеопороза и факторов риска падения с целью профилактики переломов.

Основы диагностики остеопороза

Диагноз остеопороза основывается на данных клинического, инструментального и лабораторного исследования.

Таблица 74-2. Классификация остеопороза согласно МКБ-10

M80. Остеопороз с патологическими переломами
M80.0. Постменопаузальный остеопороз с патологическим переломом
M80.1. Остеопороз с патологическим переломом после удаления яичников
M80.2. Остеопороз с патологическим переломом, вызванный обездвиженностью
M80.3. Постхирургический остеопороз с патологическим переломом, вызванный нарушением всасывания в кишечнике
M80.4. Лекарственный остеопороз с патологическим переломом
M80.5. Идиопатический остеопороз с патологическим переломом
M80.8. Другой остеопороз с патологическим переломом
M80.9. Остеопороз с патологическим переломом неуточненный

M81. Остеопороз без патологических переломов
M81.0. Постменопаузальный остеопороз
M81.1. Остеопороз после удаления яичников
M81.2. Остеопороз, вызванный обездвиженностью
M81.3. Постхирургический остеопороз, вызванный нарушением всасывания
M81.4. Лекарственный остеопороз
M81.5. Идиопатический остеопороз
M81.6. Локализованный остеопороз (Лекена)
M81.8. Другие остеопорозы
M81.9. Остеопороз неуточненный

M82. Остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках
M82 0. Остеопороз при множественном миеломатозе (C90.0)
M82.1. Остеопороз при эндокринных нарушениях (E00-E34)
M82.8. Остеопороз при других болезнях, классифицированных в других рубриках

https://t.me/medknigi

Основные клинические проявления остеопороза:
- общая слабость, повышенная утомляемость;
- ноющие боли в поясничном и крестцовом отделах позвоночника, в области тазобедренных, голеностопных и других суставов, в костях таза, ребрах;
- ощущение постоянной тяжести в межлопаточной области;
- снижение роста, размах рук на 3 см больше длины тела;
- изменение осанки, появление сутулости, позы «просителя», «горба престарелых» и т. д.;
- болезненность при ощупывании и постукивании по позвонкам, напряжение длинных мышц спины;
- уменьшение расстояния между нижними ребрами и костями таза (за счет уменьшения длины позвоночника) и появление кожных складок по бокам живота;
- переломы костей (!) — наиболее демонстративный симптом;
- косвенные признаки: ночные судороги в ногах, зубной налет, пародонтоз, расшатывание, выпадение зубов, хрупкость, ломкость ногтей, преждевременная седина.

В настоящее время установлены общие механизмы патологии костной и сердечно-сосудистой системы у женщин, взаимосвязи развития остеопороза и кардиальной патологии.

Исследованиями Browner и соавт. установлено, что у женщин старше 65 лет каждое снижение минеральной плотности костной ткани на 1 стандартное отклонение от нормы увеличивает риск преждевременной сердечно-сосудистой смерти на 40 % в течение последующих 2 лет. При снижении минеральной плотности костной ткани у пожилых женщин частота фатального геморрагического или ишемического инсульта увеличивается на 60 %.

При компьютерной томографии установлено более выраженное отложение кальция в коронарных артериях у женщин в постменопаузе со сниженной минеральной плотностью костной ткани.

Взаимосвязь остеопороза и патологии сердечно-сосудистой системы в постменопаузе и механизмы, обусловливающие эту взаимосвязь, представлены на **рис. 74.2**.

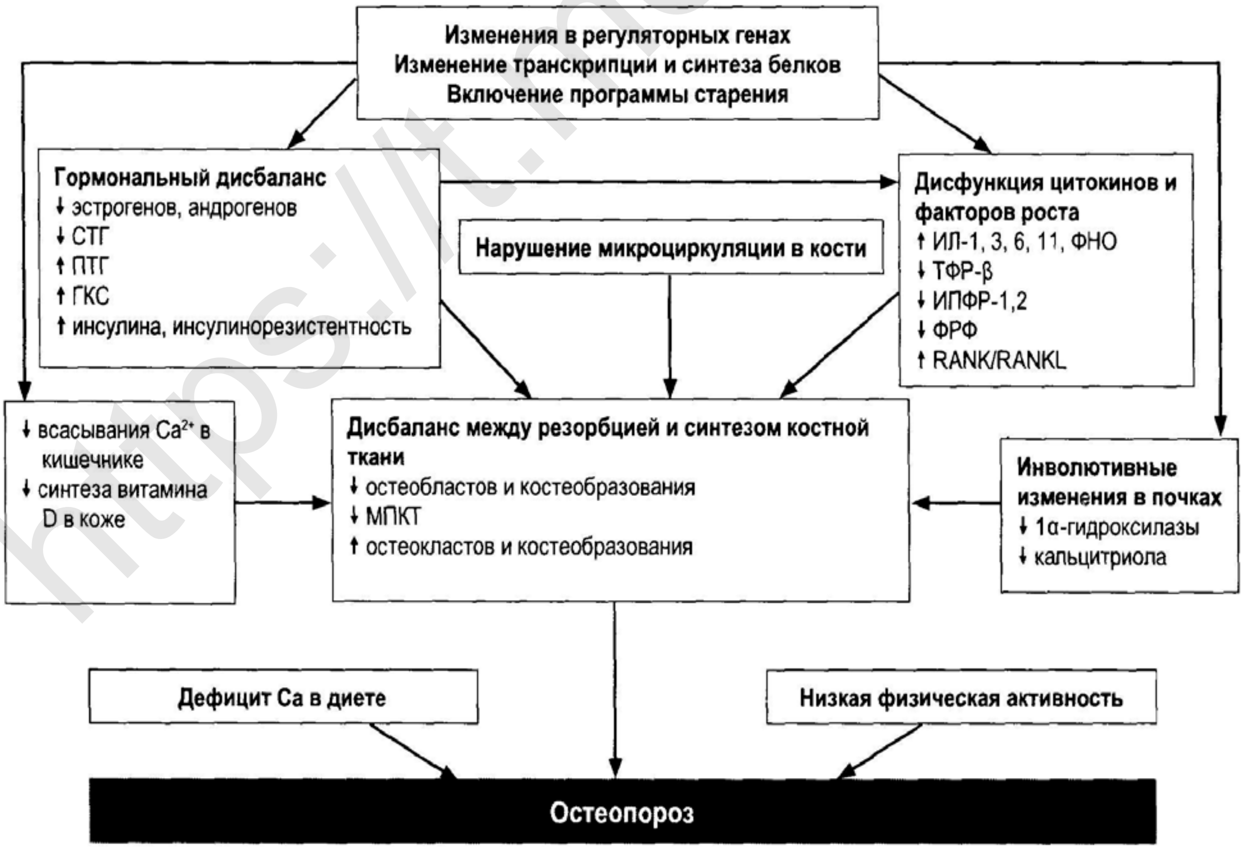


Рис. 74.1. Патогенез сенильного остеопороза. *Примечание:* ↑ – увеличение, ↓ – снижение.

Инструментальная диагностика остеопороза

Костная денситометрия

Костная денситометрия — позволяет измерить минеральную плотность костной ткани. Существует несколько разновидностей костной денситометрии:
- монофотонная и двухфотонная абсорбциометрия;
- моноэнергетическая и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия;
- количественная компьютерная томография;
- ультразвуковая денситометрия;
- метод ядерного магнитного резонанса.

Наиболее точным методом костной денситометрии («золотым стандартом» диагностики остеопороза) является **двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия**. В основе метода лежит использование пучков высокой и низкой энергии, излучаемых рентгеновской трубкой. По степени поглощения ионизирующего излучения костной тканью судят о минеральной плотности костной ткани. Лучевая нагрузка при одном исследовании составляет 2 миллирентгена, точность измерения — 1 % потери костной массы. Метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позволяет определять плотность костей в любом отделе скелета.

Достаточно широко применяемым методом диагностики остеопороза является количественная **ультразвуковая денситометрия**, при которой оценивается скорость прохождения ультразвука через определенный участок кости. С помощью ультразвуковой денситометрии оценивается, главным образом, масса губчатой кости, плотность кости исследуется в надколеннике, средней трети большеберцовой кости, пяточной кости, дистальных метафизах проксимальных фаланг кистей. Точность метода — 3–4 % потери костной массы.

Как указывает Э. В. Руденко (2007), с помощью денситометрической аппаратуры можно определить следующие показатели, характеризующие плотность (минерализацию) костной ткани:
- костный минеральный компонент – показывает количество минерализованной ткани (г) при сканировании костей, обычно определяется длиной сканирующего пути (г/см) — метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии;
- минеральная плотность костной ткани (г/см^2), при этом оценивается количество минерализованной костной ткани на сканируемой площади (метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии);

Таблица 74.3. Факторы риска остеопороза

Основные факторы риска остеопороза немодифицируемые	Основные факторы риска остеопороза модифицируемые
• низкая минеральная плотность костей • женский пол • возраст старше 65 лет • белая (европеоидная) раса • семейный анамнез остеопороза (наследственность), переломы у родственников (мать, отец, сестры) в возрасте 50 лет и старше от минимальной травмы • гипогонадизм у мужчин и женщин (длительно не леченный) • длительная иммобилизация • системная глюкокортикостероидная терапия более 3 месяцев (обусловленная соответствующими болезнями) • ранняя менопауза у женщин (в том числе хирургическая) • предшествующие переломы	• индекс массы тела менее 20 кг/м^2 и/или масса тела менее 57 кг • курение • низкая физическая активность • низкое потребление кальция с пищей • склонность к падениям (фактор риска переломов)* • злоупотребление алкоголем • дефицит витамина D • прием некоторых лекарств (глюкокортикостероиды, антиконвульсанты, гепарин и др.)

Примечания: * – Предупреждение падений уменьшает количество переломов. Основными факторами риска падений являются: нарушение зрения, вестибулярные расстройства, лекарственные средства (влияющие на состояние центральной и периферической нервной системы), снижение слуха, низкая физическая активность, гипотрофия мышц и низкая мышечная сила, деменция, падения в прошлом.

https://t.me/medknigi

- трехпространственное измерение минеральной плотности костной ткани (г/см[3]) (метод количественной компьютерной томографии, ядерного магнитного резонанса); этот показатель отражает количество минерализованной костной ткани на объем кости;
- скорость распространения ультразвука (м/сек) через определенный участок кости (ультразвуковая денситометрия).

При денситометрической оценке целесообразно проводить исследование поясничного отдела позвоночника и одной или двух бедренных костей.

В клинических рекомендациях «Остеопороз» Российской ассоциации по остеопорозу (2009) даны следующие *показания к костной денситометрии*:

- женщины в возрасте 65 лет и старше;
- женщины в постменопаузе в возрасте до 65 лет с факторами риска;

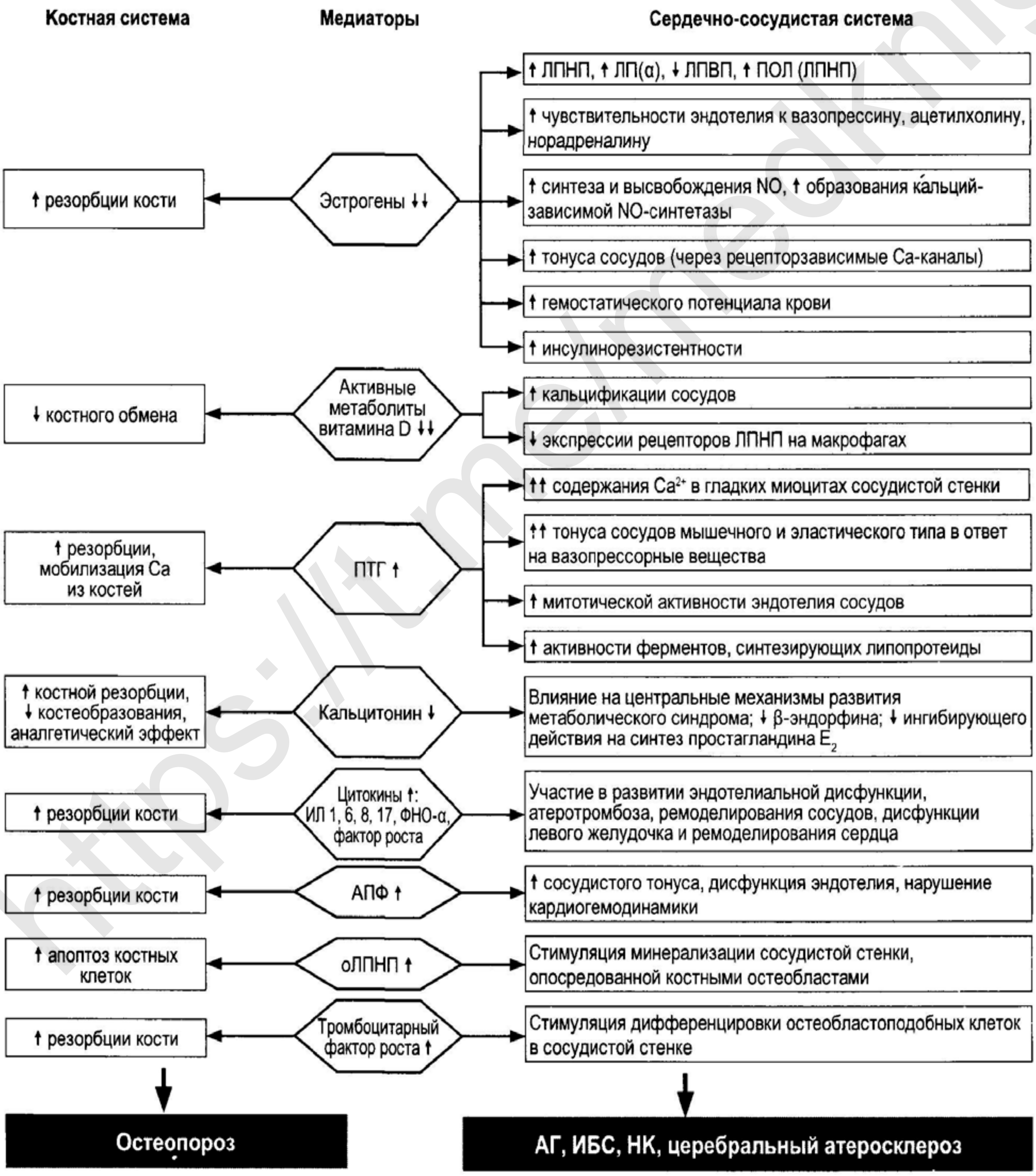


Рис. 74.2. Взаимосвязь остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний (С. Б. Маличенко и соавт., 2008).

Таблица 74.4. Разновидности костной денситометрии

Вид денситометрии	Источник излучения	Точность измерения	Участки измерения МПКТ
Двухэнергетическая Rtg-абсорбциометрия («золотой стандарт»)	Rtg-трубка (пучки высокой и низкой энергии)	1%	Любой + программа «все тело»
Количественная компьютерная томография	Rtg-трубка	5-7%	Любой. Отдельно измеряет трабекулярную и губчатую кость
Ультразвуковая денситометрия	УЗ-генератор	3-4%	Большеберцовая кость (кортикальная), пятка (трабекулярная), надколенник, дистальные метафизы проксимальных фаланг кистей
Монофотонная абсорбциометрия	Йод125 (моноэнергетический пучок)	2-4%	Средняя часть луча (кортикальная кость), дистальная часть луча (75% - кортикальная кость, 25% - трабекулярная кость), большеберцовая кость (кортикальная)
Двухфотонная абсорбциометрия	Гадолиний153 (радиационный пучок из двух дискретных фотонных излучений)	3-6%	Любой + программа «все тело»
Моноэнергетическая Rtg-абсосрбциометрия	Rtg-трубка 40 кВ	2%	Средняя и дистальная часть луча

- мужчины в возрасте 70 лет и старше;
- взрослые с переломами при минимальной травме в анамнезе;
- взрослые с заболеваниями или состояниями, приводящими к снижению костной массы, особенно женщины старше 45 лет и мужчины старше 60 лет;
- взрослые, принимающие препараты, снижающие костную массу;
- мониторинг эффективности лечения остеопороза.

Характеристика методов костной денситометрии представлена в **табл. 74.4**.

Наиболее адекватным способом оценки минеральной плотности костной ткани является использование T- и Z-критериев.

- *Т-критерий* представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя пика костной массы лиц 20-летнего возраста. Т-критерий уменьшается параллельно с постепенным снижением костной массы при увеличении возраста.
- *Z-критерий* представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста.
- В клинической практике при постановке диагноза и назначении лечения необходимо оценивать Т-критерий (**табл. 74.5**), а для прогноза риска переломов и оценки эффективности лечения Z-критерий

Следует подчеркнуть, что наиболее ранним и точным методом диагностики остеопороза, оценки риска переломов и снижения минеральной плотности костной ткани является двойная рентгеновская денситометрия (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) поясничного

Таблица 74.5. Интерпретация величины Т-критерия по данным денситометрии (уровень доказательности А)

Т-критерий	Диагноз	Риск переломов
+2,5 до – 1	норма	Уровень 1: низкий
- 1,0 до – 2,5	остеопения	Уровень 2: умеренный
- 2,5 или <	остеопороз	Уровень 3: высокий
- 2,5 или < с переломами	тяжелый остеопороз	Уровень 4: очень высокий

https://t.me/medknigi

отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей.

Ультразвуковая костная денситометрия, основанная на измерении скорости распространения ультразвуковой волны по поверхности кости, а также измерении рассеивания волны в кости, отражает эластичность, плотность и жесткость костной ткани. Принято считать, что костная ультразвуковая денситометрия является лишь скрининговым методом для выявления групп риска в отношении остеопороза и не рекомендуется для постановки диагноза остеопороза и суждения об эффективности того или другого метода лечения остеопороза.

Существует мнение, что при костной ультразвуковой денситометрии значение Т-критерия, разграничивающее остеопению и остеопороз, составляет −3,2 (А. С. Рахманов, 1998; Guglielmi G., Scheider P., Duboeuf F., 1997; Johnell O., Guillberg B., 1992).

Рентгенография костей

Распространенным методом диагностики остеопороза является рентгенография костей. Однако следует отметить, что метод рентгенографический информативен только при потере костной массы более 20–30 % (Woolt, 1998), поэтому, естественно, не является методом ранней диагностики. Рентгенологическими признаками остеопороза являются (Л. Я. Рожинская, 1996):

- крупнопетлистый рисунок кости;
- расширение костномозгового канала вследствие резорбтивных процессов;
- истончение кортикального слоя;
- подчеркнутость краев кортикального слоя вокруг всей кости (симптом Kohler);
- повышение прозрачности кости.

Остеопороз может проявляться на рентгенограммах в виде пятнистой и диффузной формы. Пятнистая форма остеопороза характеризуется единичными или множественными очагами просветления кости округлой формы (до 2–4 мм в диаметре) с нечеткими краями, при этом расстояние между трабекулами увеличено, кортикальный слой не истончен. При диффузной форме остеопороза костный рисунок имеет диффузно-прозрачный гомогенный вид. Трабекулы губчатого вещества и кортикальный слой кости резко истончены.

Остеопороз позвонков имеет следующие рентгенологические проявления:

- прогрессирующее увеличение прозрачности тел позвонков;
- приближение интенсивности тени тел позвонков к тени мягких тканей;
- уменьшение толщины кортикального слоя позвонков;
- уменьшение вертикальной трабекулярной исчерченности в связи с потерей горизонтальных трабекул;
- усиление двояковогнутости тел позвонков;
- появление клиновидной деформации позвонков (за счет снижения высоты передней или, реже, задней части позвонка);
- изменение тел позвонков в виде «рыбьих позвонков» (при компрессионном переломе).

При использовании рентгенологического метода для диагностики остеопороза необходимо проводить рентгенографию позвоночника в двух проекциях, в первую очередь нижнегрудного и поясничного отделов (в этих отделах остеопороз развивается раньше, чем в других), обзорную рентгенографию костей таза, обоих тазобедренных суставов, черепа и костей кисти (в прямой проекции).

Smith R., Rizek J. (1966) выделяют следующие степени тяжести остеопороза в зависимости от выраженности рентгенологических данных (**табл. 74.6**).

Необходимо еще раз подчеркнуть, что рентгенологический метод не является методом ранней диагностики остеопороза.

Таблица 74.6. Степени тяжести остеопороза в зависимости от выраженности его рентгенологических проявлений (Smith R., Rizek J., 1966)

Степень тяжести	Рентгенологические данные
I (пограничные изменения)	Снижение плотности кости, редуцирование трабекул
II (легкий остеопороз)	Отчетливое истончение трабекул, подчеркнутость контуров замыкательных пластинок, снижение плотности кости
III (умеренный остеопороз)	Значительное снижение плотности кости, двояковогнутая форма тел позвонков, клиновидная форма одного позвонка
IV (тяжелый остеопороз)	Тяжелая деминерализация, множественные «рыбьи» или клиновидные позвонки

Лабораторные методы

Лабораторные методы в диагностике остеопороза используются реже по сравнению с костной денситометрией. Однако все же они могут быть полезны и давать дополнительную информацию в следующих ситуациях:

- уточнение причины вторичного остеопороза;
- определение активности, выраженности уже диагностированного остеопороза;
- проведение дифференциальной диагностики остеопороза;
- оценка эффективности лечения остеопороза;
- выявление групп риска остеопороза;
- прогнозирование риска развития остеопоротических переломов.

К рутинным методам лабораторного обследования всех больных остеопорозом следует отнести определение содержания в крови кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы и суточную экскрецию с мочой кальция, фосфора, оксипролина. Целесообразно определять содержание в крови тестостерона, эстрадиола, пролактина, гонадотропных гормонов, кортизола, тиреоидных гормонов, паратгормона, кальцитонина, тиреотропного гормона, что позволит сделать заключение о функциональном состоянии эндокринных желез, участвующих в патогенезе остеопороза. Информация о гормональном статусе в ряде случаев может быть чрезвычайно полезной для дифференциальной диагностики вторичного остеопороза и для коррекции лечения остеопороза.

Наиболее значимыми для диагностики остеопороза являются все же две группы лабораторных тестов: маркеры костеобразования и маркеры резорбции костной ткани.

Лабораторные маркеры костеобразования:

- активность щелочной фосфатазы и костного изофермента щелочной фосфатазы;
- остеокальцин сыворотки крови;
- карбоксиконцевой пропептид проколлагена I типа (PICP) и аминоконцевой пропептид проколлагена I типа (PINP).

Принято считать, что активность общей фосфатазы в сыворотке крови возрастает при ускоренном костеобразовании. Однако определение уровня общей фосфатазы в крови у больных остеопорозом не является достаточно специфичным и чувствительным тестом. В клинической практике определение активности общей фосфатазы обычно используется для диагностики синдрома холестаза. Более тонким и чувствительным маркером костного метаболизма является костный изофермент щелочной фосфатазы, который отражает активность остеобластов. Однако при остеопорозе активность костного изофермента щелочной фосфатазы, как правило, не меняется, что свидетельствует о недостаточном костеобразовании.

Остеокальцин — это костный белок, синтезируемый остеобластами и выделяемый в матрикс кости. Синтез его происходит только в присутствии оптимального уровня витамина K.

Остеокальцин является маркером скорости ремоделирования костей. Определение остеокальцина в крови производится методом радиоиммунного или иммуноферментного анализа. При первичном остеопорозе уровень остеокальцина в крови может быть повышен, а при глюкокортикостероидиндуцированном остеопорозе снижен.

Пропептиды проколлагена I типа — карбокси- (PICP) и аминоконцевые (PINP) пропептиды проколлагена I типа высвобождаются при биосинтезе коллагена I типа путем отщепления от молекулы проколлагена, определяются в крови методами радиоиммунного или иммуноферментного анализа с использованием антител. Уровень пропептидов проколлагена I типа в крови отражает процессы костного формирования. При первичном остеопорозе существенного изменения содержания в крови пропептидов проколлагена I типа не происходит.

Лабораторные маркеры костной резорбции:

- суточная экскреция с мочой гидроксипролина;
- определение экскреции кальция с мочой натощак по отношению к концентрации креатинина в той же порции;
- определение содержания в крови кислой (тартратрезистентной) фосфатазы;
- определение экскреции с мочой пиридиновых соединений — пиридинолина и дезоксипиридинолина;
- определение содержания в крови C-терминального телопептида коллагена I типа, экскреции продуктов распада N-телопептида и C-телопептида с мочой, а также компонента CTx коллагена I типа — Cross laps.

Определение суточной экскреции с мочой гидроксипролина. Гидроксипролин входит в состав коллагена (в том числе костного) и освобождается при его разрушении. Повышенная экскреция гидроксипролина с мочой может указывать на повышенную костную резорбцию. Определение экскреции гидроксипролина с мочой, к сожалению, имеет низкую специфичность и не всегда четко коррелирует с костной резорбцией. Экскреция гидроксипролина может повышаться при туберкулезе легких, обострении хронического пиелонефрита, гепатита, лимфогранулематозе, системных заболе-

https://t.me/medknigi

ваниях соединительной ткани. При использовании жидкостной хроматографии высокого давления для определения гидроксипролина в моче чувствительность метода существенно повышается.

Определение содержания в крови кислой (тартратрезистентной) фосфатазы. Кислую (тартратрезистентную) фосфатазу вырабатывают остеокласты. Она дефосфорилирует остеопонтин и костный сиалопротеин. Активность фермента в крови определяется спектрофотометрическим и иммунологическим методом с использованием моноклональных антител. При остеопорозе уровень кислой фосфатазы в крови повышается, однако маркер недостаточно специфичен.

Определение экскреции кальция с мочой. У больных остеопорозом возможно увеличение суточной экскреции кальция с мочой, но только при значительно выраженной резорбции костей. Тест отличается низкой чувствительностью. Во избежание влияния диеты на показатели теста рекомендуется определять экскрецию кальция в 2-часовой порции мочи после 12-часового голодания.

Определение экскреции с мочой пиридиновых соединений. Пиридиновые соединения (пиридинолин и дезоксипиридинолин) являются составной частью коллагена суставного хряща, костей, сухожилий и образуют перекрестные сшивки, которые стабилизируют фибриллы коллагена. Пиридиновые соединения высвобождаются при резорбции костной ткани остеокластами в результате распада коллагена. При остеопорозе экскреция с мочой пиридиновых соединений значительно увеличена. Особенно большое значение имеет определение экскреции с мочой дезоксипиридинолина, так как он содержится почти исключительно в костной ткани. Наиболее показательным считается отношение концентрации пиридинолина и дезоксипиридинолина к содержанию креатинина в моче.

Определение экскреции с мочой С-терминального (CTx) и N-терминального (NTx) фрагментов коллагена I типа. Указанные фрагменты коллагена I типа отражают резорбтивные процессы в костной ткани, их экскреция с мочой повышается при остеопорозе. Для определения CTx и NTx –фрагментов коллагена I типа в моче применяется метод жидкостной хроматографии, определение производится в утренней порции мочи в связи с тем, что пик экскреции этих соединений приходится на период времени с 2 до 6 часов. Полученные результаты обязательно корригируются по уровню креатинина в моче.

CTx и NTx-фрагменты коллагена I типа можно определять в сыворотке крови с помощью иммунологического метода, уровень их в сыворотке крови при остеопорозе повышен.

Определение в крови С-терминального полипептида коллагена I типа. С-терминальный телопептид является продуктом распада коллагена под влиянием фермента коллагеназы. При остеопорозе содержание в крови С-терминального телопептида значительно увеличено. Определение терминального телопептида в крови производится с помощью радиоиммунного метода.

Таблица 74.7. Особенности постменопаузального и сенильного остеопороза

Особенности остеопороза	Постменопаузальный остеопороз (I типа)	Сенильный остеопороз (I типа)
Возраст больных	50-70 лет	70 лет и старше
Темп потери костной массы	Ускорен (>1%, иногда до 5% в год)	Не ускорен
Характеристика костных потерь	Преимущественно потери трабекулярные (губчатые)	Потери пропорционально трабекулярные и компактные
Локализация переломов костей	Наиболее часто позвонки (снижение высоты), дистальные отделы луча	Позвонки (множественные клиновидные деформации), проксимальные отделы бедренной кости
Главные причины развития остеопороза	Дефицит эстрогенов	Дефицит потребления кальция и снижение его абсорбции в кишечнике, дефицит витамина D_3, вторичный гиперпаратиреоз, старение
Дополнительные факторы развития остеопороза	Снижение абсорбции кальция в кишечнике, дефицит витамина D_3 и кальцитонина	Снижение физической активности и андрогенной функции (у мужчин)

https://t.me/medknigi

Таблица 74.8. Особенности идиопатического остеопороза

Развивается у женщин в возрасте 20-50 лет (средний возраст 27-35 лет), у мужчин в возрасте 25-60 лет (средний возраст 40 лет)
Встречается в 2 раза чаще у мужчин
Пусковые факторы: - у женщин – длительная лактация, патологическая беременность - у мужчин – курение, злоупотребление алкоголем
Костная гистоморфометрия выявляет дефект остеобластной функции и низкий темп костного формирования
Предполагается первичный дефект локальной регуляции костных клеток и недостаточный набор пиковой костной массы в периоде роста
Генетическая предрасположенность к низкому пику костной массы
Длительно протекает бессимптомно и часто впервые выявляется при рентгенографии (остеопороз осевого скелета с переломом ребер и позвонков)

Cross laps-тест. Cross laps представляет собой компонент CTx (С-терминального телопептида) коллагена I типа, который образуется из коллагена под влиянием его ферментативной деградации, состоит из 8 аминокислот, определяется иммуноферментным методом в моче. Экскреция с мочой cross laps при остеопорозе значительно увеличивается.

Роль костной биопсии в диагностике остеопороза

Костная биопсия (обычно из крыла подвздошной кости) для диагностики остеопороза применяется редко. Однако в ряде случаев к костной биопсии приходится прибегать, прежде всего, с целью дифференциальной диагностики остеопороза и остеомаляции, миеломной болезни, метастазов злокачественной опухоли.

Особенности основных форм остеопороза

Особенности основных форм остеопороза представлены в таблицах. В **табл. 74.7** представлены характеристики постменопаузального и сенильного остеопороза, в **табл. 74.8** — идиопатического, в **табл. 74.9** — ювенильного остеопороза.

Идиопатический остеопороз взрослых — это остеопороз неясной этиологии (при обязательном исключении всех форм вторичного остеопороза, остеомаляции и врожденных заболеваний скелета).

Течение остеопороза

- Положительная динамика устанавливается при повышении МПК более чем на 2–3 % за год при отсутствии новых переломов.
- Стабильным можно считать состояние, когда нет новых переломов костей, но не выявляется повышение МПК или ее снижение (±2 %).

Таблица 74.9. Особенности ювенильного остеопороза

Признаки	Ювенильный остеопороз
Наследственность по остеопорозу	Не отягощена
Возраст дебюта остеопороза	Обычно за 2-3 года до пубертата (чаще в 10-11 лет у девочек и мальчиков)
Длительность заболевания	1-5 лет
Клинические признаки	Дорсальный кифосколиоз, «куриная грудь», нарушение походки, боли в спине, бедрах, голенях, стопах, переломы позвонков, костей конечностей
Рентгеновские признаки	Диффузный остеопороз; тонкий кортикальный слой длинных трубчатых костей; клиновидные компрессионные переломы позвонков; переломы костей конечностей в дистальных метафизарных областях
Кальциевый баланс	Отрицательный, дефицит кальция, кальцитриола, кальцитонина
Прогноз	Благоприятный; наступает спонтанная ремиссия с восстановлением нормального роста костей, но! деформации конечностей, спины, грудной клетки необратимы

Примечание: Диагноз ювенильного остеопороза требует исключения всех форм вторичного остеопороза, рахита, врожденных заболеваний скелета, несовершенного остеопороза.

https://t.me/medknigi

- Прогрессирование остеопороза (отрицательная динамика) определяется при возникновении новых переломов за период лечения и/или при снижении МПК более чем на 3 % за год.

Оценка динамики течения остеопороза имеет значение как для принятия решения о дальнейшей терапии, так и для заключения при направлении на экспертизу трудоспособности.

Формулировка диагноза остеопороза

1. Форма:
 - Остеопороз первичный (постменопаузальный, сенильный, идиопатический).
 - Остеопороз вторичный (указывается возможная причина).
2. Наличие или отсутствие переломов костей (их локализация).
 При указании в анамнезе на переломы костей при минимальной травме ставится тяжелая форма заболевания.
3. Указывается снижение МПК по T-критерию, по данным ДХА в области скелета с наихудшими значениями.
4. Характер течения заболевания:
 - Положительная динамика.
 - Стабилизация.
 - Прогрессирование.

Примеры развернутых диагнозов остеопороза

- Постменопаузальный остеопороз без переломов с преимущественной потерей массы кости в позвонках (T-критерий −2,6).
- Постменопаузальный остеопороз (на фоне хирургической менопаузы с 40 лет), тяжелая форма с компрессионными переломами тел позвонков (Th10, Th12, L1), переломом лучевой кости, T-критерий −4,5, прогрессирующее течение.
- Сенильный остеопороз, тяжелая форма, с переломом шейки бедра в анамнезе и преимущественной потерей массы кости в проксимальных отделах бедренной кости (T-критерий −3,9), стабилизация процесса.
- Сенильный остеопороз без переломов с преимущественной потерей массы кости в проксимальных отделах бедра (T-критерий −4,7).

Лечебная программа

Лечение остеопороза является комплексным и должно обязательно учитывать его формы (в соотвествии с классификацией) и особенности течения.

При вторичном остеопорозе следует устранить, если это возможно, причину его развития или хотя бы стабилизировать или компенсировать течение заболевания, вызвавшего развитие остеопороза. Важно также предусмотреть прекращение приема препаратов, способных вызвать развитие остеопороза.

Лечебная программа при остеопорозе включает следующие направления:

1. Этиологическое лечение (при вторичном остеопорозе).
2. Режим физической активности, физические упражнения.
3. Отказ от курения и прекращение злоупотребления алкоголем.
4. Лечебное питание. Диета с оптимальным содержанием кальция и витамина D.
5. Препараты кальция и витамина D_3.
6. Патогенетическое лечение:
 6.1. Препараты, ингибирующие резорбцию кости.
 6.2. Препараты, стимулирующие костеобразование.
 6.3. Препараты многопланового действия.
7. Лечебная физкультура и массаж.
8. Физиотерапия.

Главными целями лечения остеопороза являются: замедление или прекращение потери костной массы (в некоторых случаях даже удается нормализовать ее минеральную плотность), предотвращение возникновения новых переломов, уменьшение боли, увеличение двигательной активности и улучшение качества жизни. Все направления указанной лечебной программы способствуют достижению поставленных целей, но наибольшее значение имеет патогенетическое лечение.

Этиологическое лечение

Этиологическое лечение возможно только лишь при вторичном остеопорозе. Больной с диагностированным остеопорозом должен быть тщательно обследован для исключения возможных причин вторичного остеопороза (см. классификацию остеопороза), после чего проводится этиологическое лечение и практически одновременно выполняются остальные направления лечебной программы.

Немедикаментозное лечение

Режим физической активности. Физические упражнения

Как было указано выше, малоподвижный образ жизни, недостаточная физическая активность

https://t.me/medknigi

являются значимым фактором риска развития остеопороза. Напротив, регулярные физические упражнения не только улучшают качество жизни и состояние здоровья в целом, но и повышают минеральную плотность костей, способствуют увеличению мышечной массы и мышечной силы, даже у лиц пожилого возраста. Следует отметить, что физические упражнения должны постепенно нарастать в своей интенсивности.

В основе программ физической активности больных остеопорозом лежат упражнения в исходном положении стоя низкой и средней интенсивности и силовые упражнения с нагрузкой на ноги и позвоночник. Доказано, что такие физические упражнения способствуют уменьшению потерь массы костной ткани, увеличению минеральной плотности костной ткани, укреплению мышц и снижают риск падений и переломов.

На основании результатов исследований, выполненных в соответствии с требованиями доказательной медицины, можно считать наиболее целесообразными для больных остеопорозом следующие виды физических нагрузок:

- ходьба (способствует не только улучшению состояния костей, но и укреплению сердечно-сосудистой системы, а также общего здоровья); чрезвычайно полезны пешие прогулки (8–10 км в неделю);
- индивидуально подобранные силовые упражнения и упражнения на тренировку равновесия;
- аэробика и танцы.

Особое внимание уделяется ходьбе как наиболее доступному виду физической нагрузки, который к тому же достоверно вызывает прирост минеральной плотности костной ткани позвоночника и бедренной кости.

Необходимо подчеркнуть, что абсолютно все программы физической активности для больных остеопорозом должны разрабатываться строго индивидуально с учетом возраста, пола пациента, его физических возможностей, наличия или отсутствия указаний на переломы в анамнезе, особенностей течения остеопороза и сопутствующих заболеваний.

Следует обратить также внимание на то, что больным остеопорозом противопоказаны прыжки, бег на длинные дистанции и высокоинтенсивные упражнения с чрезмерной силовой нагрузкой. Необходимо соблюдать также осторожность в подвижных играх (например, при игре в баскетбол, волейбол) в связи с возможными падениями, резкими движениями и, конечно, риском переломов.

Отказ от курения и прекращение злоупотребления алкоголем

Доказано, что курение — достоверный фактор риска развития остеопороза и остеопоротических переломов. Известно, что минеральная плотность костной ткани у курильщиков снижается в 1,5–2 раза быстрее, чем у некурящих. Обусловлено это тем, что курение усиливает процессы резорбции в костной ткани, нарушает всасывание кальция в кишечнике. Кроме того, курение повышает катаболизм эстрогенов в женском организме и способствует более раннему наступлению менопаузы по сравнению с некурящими женщинами. При уже развившемся остеопорозе курящие женщины имеют значительно более высокий риск переломов шейки бедра по сравнению с некурящими, причем риск развития переломов находится в прямой пропорциональной зависимости от количества выкуриваемых сигарет в сутки.

Учитывая все вышеизложенное, лица, страдающие остеопорозом, должны прекратить курение, и никаких компромиссов здесь быть не может, тем более что курение является мощным фактором риска развития рака легкого, инфаркта миокарда и других заболеваний. Важно также учесть, что курение — основная причина развития хронической обструктивной болезни легких, которая, в свою очередь, способствует развитию и прогрессированию остеопороза.

Злоупотребление алкоголем является существенным фактором риска остеопороза и переломов, что объясняется следующими неблагоприятными эффектами алкоголя:

- подавление функции остеобластов и их способности к пролиферации;
- угнетение синтеза остеокальцина, участвующего в стабилизации гидроксиапатита, связывании кальция и в регуляции образования костной ткани;
- нарушение метаболизма витамина D;
- нарушение функции яичников и, следовательно, синтеза эстрогенов.

Вследствие вышеуказанных негативных эффектов алкоголя у женщин, злоупотребляющих алкоголем, минеральная плотность костной ткани значительно снижается.

В клинических рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу под ред. О. М. Лесняк и Л. И. Беневоленской (2009) указывается, что фактором риска остеопороза и переломов является потребление более 36 мл алкоголя в пересчете на чистый этанол. По данным Kanis и соавт. (2005),

https://t.me/medknigi

Таблица 74.10. Рекомендованные нормы потребления кальция для лиц различного возраста (рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу, 2009 г.)

Возрастная группа	Рекомендуемая норма потребления кальция, мг/сут	Уровень доказательности
4-8 лет	800	B
9-18 лет	1300	B
19-50 лет		
Мужчины	1000	C
Женщины в предпенопаузе	1000	A
Старше 50 лет		
Мужчины	1500	C
Женщины в постменопаузе	1000-1500	A
Беременность или лактация:		
Женщины 18-50 лет	1000	A

употребление алкоголя больше 20 мл в день в пересчете на чистый этанол увеличивает риск любых переломов, в том числе остеопоротических.

Употребление алкоголя в более значительных количествах еще больше увеличивает риск развития остеопороза. Мы полагаем, что следует занимать более жесткую позицию по отношению к алкоголю. Больным, страдающим остеопорозом, следует категорически отказаться от приема алкоголя, а больным, имеющим факторы риска развития остеопороза и страдающим артериальной гипертензией, патологией печени, поджелудочной железы, хронической обструктивной болезнью легких лучше также не употреблять алкоголь, возможны лишь очень редкие эпизодические приемы алкоголя и в значительно меньших количествах по сравнению с теми, что были указаны выше. Кроме того, следует учесть, что регулярное употребление даже малых доз алкоголя (в том числе пива) может привести к формированию алкогольной зависимости.

Лечебное питание. Диета с оптимальным содержанием кальция и витамина D

Как для профилактики, так и для лечения остеопороза огромное значение имеет полноценное питание. Для профилактики остеопороза необходимо предусмотреть в ежедневном рационе оптимальное содержание кальция, фосфора, витамина D, магния, цинка, меди, витаминов C и K, белка. При развившемся остеопорозе диета, богатая кальцием и витамином D, по-прежнему остается актуальной, так как способствует замедлению процесса резорбции костной ткани и потери костной массы. Рекомендации по правильному лечебному питанию чрезвычайно важны и особенно в пожилом возрасте. У лиц пожилого возраста питание часто несбалансированное, не содержит оптимального количества белка, микроэлементов, кальция, витаминов. В ряде случаев это объясняется снижением аппетита, увлечением вегетарианством, нередко полным исключением молочных продуктов. Необходимо также учесть, что повышенное потребление соли, с одной стороны, способствует развитию остеопороза, так как стимулирует продукцию паратгормона и увеличивает экскрецию кальция с мочой, а с другой стороны способствует развитию артериальной гипертензии и стабилизации артериального давления на высоких цифрах. Поэтому в рационе больных остеопорозом необходимо ограничить содержание поваренной соли.

Следует также обратить внимание на то, что некоторые растения, употребляемые в пищу, содержат компоненты, замедляющие всасывание кальция в кишечнике — это шпинат, щавель, ревень, свекольная ботва, которые содержат оксалаты, замедляющие реабсорбцию кальция в кишечнике.

Лица пожилого возраста часто пользуются пшеничными отрубями в связи с развитием запоров. Однако следует отметить, что регулярное употребление пшеничных отрубей нарушает всасывание кальция в тонкой кишке. Избыточное потребление фитина (его много в фасоли) также ухудшает реабсорбцию кальция в кишечнике.

Исходя из вышеизложенного, можно сформулировать следующие основные принципы лечебного питания при остеопорозе:

- оптимальное содержание в рационе белка, в том числе за счет рыбы (она способствует вса-

сыванию кальция в тонкой кишке), микроэлементов, витаминов; полезно включение сбалансированных поливитаминных комплексов с микроэлементами;

- ограничение употребления шпината, щавеля, ревеня, свекольной ботвы, пшеничных отрубей, фасоли в связи с тем, что указанные вещества нарушают всасывание кальция в кишечнике;
- ограничение употребления поваренной соли и кофе (эти вещества усиливают секрецию паратгормона и способствуют повышению экскреции кальция с мочой), а также газированных напитков (они способствуют развитию остеопороза);
- обязательное ежедневное включение в рацион оптимального количества продуктов, богатых кальцием и витамином D.

Адекватное потребление кальция необходимо на протяжении всей жизни. В **табл. 74.10** представлены нормы потребления кальция.

В **табл. 74.11** представлено содержание кальция в различных продуктах питания.

Основным источником кальция в пище являются молочные продукты, с остальными продуктами питания кальция поступает значительно меньше (около 350 мг при полноценном разнообразном питании). Исходя из этого и пользуясь приведенной таблицей, можно рассчитать количество потребляемого кальция с пищей по следующей формуле:

суточное количество потребляемого кальция = кальций принятых в течение суток молочных продуктов (мг) + 350 мг.

Следует учесть, что некоторые люди плохо переносят молоко из-за дефицита в кишечнике фермента лактазы, расщепляющей лактозу молока. В этом случае рекомендуются сыры, йогурты с живыми культурами молочнокислых бактерий и дробный прием молока маленькими порциями. Существуют молочные продукты с понижением содержания лактозы, а также препараты фермента лактазы, которые способствуют расщеплению лактозы у лиц с лактазной недостаточностью.

При невозможности обеспечить необходимое количество кальция с пищей рекомендуется применение препаратов кальция (см. далее).

В формировании костной ткани определенную роль играют также и другие микроэлементы: магний, цинк, железо, марганец. Оптимальное содержание этих микроэлементов должно быть предусмотрено в рационе больного. Предполагается, что цинк, медь, марганец участвуют в синтезе коллагена, эластина, белков — строительного материала для костной и хрящевой

Таблица 74.11. Содержание кальция в продуктах питания (мг кальция на 100 г продукта) согласно рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу (2009)

Продукт питания	Кальций, мг
Молоко пастеризованное (1,5%; 2,5%; 3,2%)	120
Сметана 20% жирности	86
Кефир жирный	120
Кефир нежирный	126
Творог 5% жирности	164
Йогурт (1,5%; 6%)	124
Молоко сгущенное с сахаром	304
Сыр голландский, российский	1000
Брынза	530
Сыр костромской	900
Плавленый сыр	760
Мороженое пломбир	159
Шпроты в масле (консервы)	300
Лещ в томатном соусе (консервы)	424
Судак в томатном соусе (консервы)	507
Горбуша в томатном соусе (консервы)	340
Рыба свежая лещ	25
Рыба свежая сельдь атлантическая	60
Рыба свежая минтай	40
Морковь	46
Яйцо	55
Капуста белокочанная	48
Петрушка (зелень)	245
Салат листовой	77
Свекла	37
Кунжут	1474
Миндаль	273
Семена подсолнечника	367
Халва	824
Молочный шоколад	199
Смородина черная	36
Малина	40
Апельсин	34
Крупа овсяная	64
Крупа гречневая	70
Рис	40
Фасоль	150
Хлеб пшеничный	37
Хлеб ржаной	44
Абрикосы сушеные	166
Изюм	80

https://t.me/medknigi

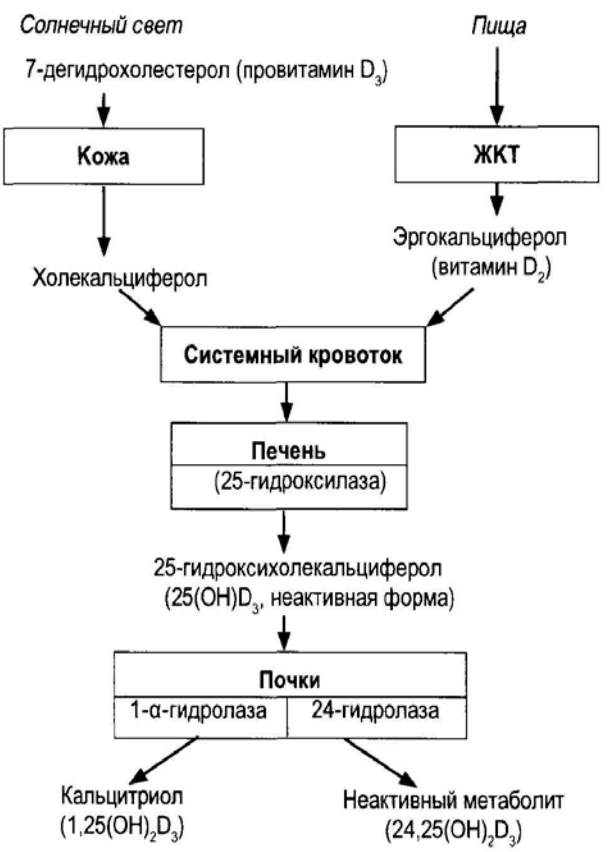


Рис. 74.3. Образование биологически активных форм витамина D_3.

тканей, повышают темп накопления кальция в костях, оказывают положительное влияние на формирование органического матрикса кости, бор участвует в регуляции активности паратгормона и через него — в обмене кальция, магния, фосфора и холекальциферола, а магний препятствует деминерализации костей.

Вместе с тем следует отметить, что очевидного влияния на минеральную плотность костей и переломы костей таких нутриентов, как жирные кислоты, пищевые волокна, магний, медь, цинк, железо, фосфор, марганец, выявлено не было (уровень доказательности D) (Brown, Josse, 2002). Не получено достоверных данных об эффективности бора, фторированной воды, гомеопатических средств в лечении и профилактике остеопороза.

Диета при остеопорозе должна быть обогащена продуктами, содержащими витамин D, который в активной форме участвует в процессах ремоделирования костной ткани. Существуют природные и синтетические формы витамина D. К природным формам витамина D относится витамин D, поступающий с пищей, а также образующийся в коже под влиянием солнечного света.

С пищей в организм человека поступает неактивная форма витамина D — эргокальциферол (витамин D_2), содержащийся преимущественно в продуктах из злаковых растений, в рыбьем жире, в жирных сортах рыбы (сельдь, скумбрия, лосось), сливочном масле, яичном желтке. Эргокальциферол метаболизируется в последующем с образованием метаболитов, обладающих свойствами биологически активного витамина D_3.

Вторая природная форма витамина — биологически активный витамин D_3 1,25(OH)2D_3 (1,24 дигидроксихолекальциферол или D-гормон, кальцитриол) образуется следующим образом. В коже человека содержится провитамин D_3 — 7 дегидрохолестерол, который под влиянием солнечного (ультрафиолетового) света превращается в неактивную форму D_3 — холекальциферол. Далее холекальциферол с током крови поступает в печень, где под влиянием фермента 25-гидроксилазы превращается во вторую неактивную форму витамина D_3 — 25 гидроксихолекальциферол. Затем в почках под влиянием фермента 1α-гидроксилазы 25-гидроксихолекальциферол трансформируется в основной активный метаболит витамина D_3 — 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол, D-гормон). Повышение уровня кальцитриола в крови тормозит активность 1-α-гидроксилазы и повышает активность 24-гидроксилазы, что приводит к образованию из 25-гидроксихолекальциферола неактивного метаболита $24,25(OH)_2D_3$.

Аналогичным превращениям с образованием в печени неактивного 25-гидроксихолекальциферола и затем активного метаболита D_3 — 1,25-дигидроксихолекальциферола в почках подвергается витамин D_2, содержащийся в пищевых продуктах (эргокальциферол).

Биологически активная форма витамина D_3 — 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол) обладает следующими механизмами действия:

- способствует активному всасыванию в кишечнике кальция и фосфора, поступающих с пищей;
- оказывает регулирующее влияние на процессы ремоделирования в костной ткани; увеличивает синтез в ней трансформирующего фактора роста-β, инсулиноподобного фактора роста, под влиянием которых увеличивается образование и дифференцировка остеобластов и, следовательно, синтез костного матрикса; одновременно под влиянием кальцитриола активируются образование и дифференцировка преостеокластов и остеокластов (эти эффекты опосредуются остеобластами) и, следовательно, резорбция костной ткани.

Как указывает Л. Я. Рожинская (2003), «био-

Таблица 74.12. Рекомендованные нормы потребления витамина D в зависимости от возраста и пола Российской ассоциации по остеопорозу (2009)

Группы	Рекомендуемая норма потребления, МЕ/сут	Уровень доказательности
Лица моложе 50 лет (мужчины, женщины)	400	D
Лица старше 50 лет (мужчины и женщины)	800	A
Женщины в период беременности или лактации	400	D

логическое действие кальцитриола на костную ткань заключается в активации обоих процессов костного ремоделирования и, в целом, в улучшении минерализации костной ткани». Витамин D участвует также в пролиферации клеток иммунной системы, кроветворных клеток, поддерживает функцию сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения.

Образование биологически активной формы витамина D показано на **рис. 74.3**.

Активный метаболит витамина D осуществляет свое влияние на уровне органов-мишеней через рецепторы VDR, которые имеются в кишечнике, почках, костях, в головном мозге, сердце, поджелудочной железе, паращитовидных железах, коже.

Дефицит витамина D является важным фактором риска остеопороза.

В табл. 74.12 приводятся нормы потребления витамина D в зависимости от пола и возраста.

Витамин D в наибольшем количестве содержится в рыбьем жире, цельном молоке, злаках, хлебе, кукурузном и сливочном масле, икре, сметане, пивных дрожжах. В некоторых количествах витамин D содержится в грибах, крапиве, шпинате, тысячелистнике.

В табл. 74.13 приведены сведения о содержании витамина D в некоторых продуктах питания.

Таблица 74.13. Содержание витамина D в различных продуктах питания согласно Российской ассоциации по остеопорозу (2009)

Продукты питания	Содержание витамина D в МЕ
Цельное молоко (1 стакан)	98
Масло сливочное (20 г)	10
Маргарин (20 г)	60
Лосось приготовленный (120 г)	360
Сардины в масле (120 г)	270
Атлантическая сельдь (120 г)	680
Масло печени трески (1 столовая ложка)	1360
Тушеная говяжья печень (120 г)	12-30
Яйцо (желток)	25

Следует отметить, что обычно рацион больного остеопорозом, как правило, не содержит такого количества необходимых продуктов, которые обеспечили бы суточную потребность в витамине D. Поэтому обычно больным приходится принимать внутрь препараты витамина D (см. далее).

Лечение препаратами кальция и витамина D

В настоящее время общепризнанно, что применение препаратов кальция и витамина D является неотъемлемой составной частью лечения и профилактики остеопороза. В этом отношении целесообразно привести фрагмент Рекомендаций Российской ассоциации по остеопорозу (2009, в скобках указан уровень доказательности).

1. Адекватное употребление кальция и витамина D, содержащихся в пищевых продуктах или лекарственных препаратах — важная составная часть профилактики и любой схемы лечения остеопороза (А).
2. В настоящее время нет достаточных оснований для рекомендации комбинированного приема кальция и витамина D в качестве монотерапии при лечении остеопороза, за исключением мужчин и женщин старше 65 лет, у которых имеются факторы риска гиповитаминоза D (В).
3. При профилактике и терапии остеопороза более целесообразно использование комбинированной терапии кальцием и витамином D, чем их монотерапии.
4. Суточная доза элементарного кальция для пациентов с установленным диагнозом остеопороза, а также для принимающих глюкокортикостероиды, для людей в возрасте старше 65

Таблица 74.14. Содержание элементарного кальция в солях кальция и его биоусвояемость

Соль кальция	Содержание элементарного кальция в мг на 1 г соли кальция	Биоусвояемость, %
Кальция карбонат	400*	24
Кальция фосфат трехосновной	400	
Кальция фосфат двухосновной ангидрид	290	
Кальция хлорид	270	0,1
Кальция фосфат двухосновной дигидрид	230	
Кальция цитрат	211	32
Кальция глицерофосфат	191	19
Кальция лактат	130	
Кальция глюконат	90	9
Кальция хлорид в/в	10 мл=360	
Кальция глюконат в/в	10 мл=90	

Примечания: Биоусвояемость цитрата кальция только на 8% больше, чем карбоната кальция. Содержание элементарного кальция в карбонате кальция на 47% больше.

лет должна составлять 1000–1500 мг, витамина D – 800 МЕ (D).

5. Карбонат, трифосфат и цитрат кальция характеризуются одинаковой эффективностью при приеме во время еды и в эквивалентном содержании элементарного кальция. Основаниями для выбора препарата кальция должны служить качество, удобство применения, стоимость и особенности переносимости. Прием глюконата кальция в качества донатора кальция не рекомендуется (D).
6. При отсутствии гиперкальциемии препараты кальция и витамина D могут назначаться на неопределенно долгий срок, однако лицам с мочекаменной болезнью лечение препаратами кальция и витамином D необходимо проводить с осторожностью (D).
7. Для уменьшения риска развития побочных эффектов препараты кальция следует принимать после или во время еды, при этом однократно принятая доза не должна превышать 600 мг элементарного кальция (D).
8. Оссеин-гидроапатитный комплекс может быть альтернативой монотерапии препаратами кальция у женщин в постменопаузе и беременных с риском остеопороза (B).

Итак, исходя из вышеприведенных Российских рекомендаций по остеопорозу 2009 г., все больные с остеопорозом должны получать адекватное количество кальция и витамина D с пищей и в виде препаратов (лучше комбинированных, содержащих одновременно кальций и витамин D) независимо от схемы лечения остеопороза.

Актуальной является проблема приема кальция и камнеобразования в почках. В настоящее время

Таблица 74.15. Монопрепараты кальция

Препарат	Соль кальция	Количество мг в таблетке	Количество элементарного кальция
1. **Аддитива кальций**	карбонат	1250	500
2. **Кальций-С-1000 Сандоз**	лактат/глюконат карбонат	1000 327	**260**
3. **Кальций Сандоз форте**	лактат/глюконат карбонат	**2940** **300**	**500**
4. **Упсавит кальций**	карбонат	1250	**500**
5. **Центрум Сингл-кальций**	карбонат	**500**	Нет данных
6. **Кальциум**	лактат/цитрат	1550	Нет данных

https://t.me/medknigi

установлено, что низкое потребление пищевого кальция (менее рекомендуемых физиологических норм) является фактором риска развития камней в почках. Так, например, Hallet и соавт. (2001) приводят данные, согласно которым низкое потребление кальция (683 мг в день) у женщин в постменопаузе — фактор риска развития камней в почках. Curban и соавт. (1993) указывают, что среди мужчин, потреблявших в среднем 1326 мг кальция в день, отмечался более низкий риск камней по сравнению с группой мужчин, потреблявших кальций в количестве 518 мг в день. Доказана взаимосвязь между количеством пищевого кальция, камнеобразованием в почках и возрастом. Среди мужчин в возрасте до 60 лет образование камней в почках ниже при высоком суточном потреблении кальция с пищей по сравнению с мужчинами, получающими малое количество кальция с пищей. У мужчин в возрасте старше 60 лет количество пищевого кальция существенного влияния на образование камней в почках не оказывало (Taylor и соавт., 2004).

Содержание кальция в рационе более 1000 мг в сутки уменьшает риск камнеобразования в почках у молодых женщин, женщин в постменопаузе и у мужчин до 60 лет. Добавки кальция, не превышающие 1500 мг в сутки, не повышают риск нефролитиаза (О. Я. Никитинская, Н. В. Торопцова, Л. И. Беневоленская, 2007).

Протективный эффект кальция в отношении образования камней в почках объясняется тем, что он связывает оксалаты и фосфаты в кишечнике и предотвращает их избыточную экскрецию с мочой.

В настоящее время окончательно сформировалась точка зрения, согласно которой оптимальное потребление кальция с пищей и в виде лекарственных препаратов не только эффективно в плане лечения и профилактики остеопороза, но также предупреждает нефролитиаз и способствует нормализации артериального давления на фоне гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией.

Существуют доказательства положительного влияния препаратов кальция на костную ткань. Л. Я. Рожинская (2005) указывает, что по данным метаанализа 20 проспективных рандомизированных исследований потери минеральной плотности костной ткани у лиц, получавших адекватное количество кальция, существенно ниже 1 % в год, а у тех, кто не получал добавки кальция, эти потери превышают 1 % в год.

Recker и соавт. (1996) показали, что у пожилых женщин ежедневный прием 600 мг кальция в течение 4-х лет привел к уменьшению риска переломов позвонков.

В 2007 г. опубликованы результаты исследования, выполненного в Австралии (в г. Сиднее), включавшего 64 000 человек в возрасте старше 50 лет. Установлено, что прием кальция в суточной дозе 1000—1200 мг в сочетании с витамином D снижает риск переломов, связанных с остеопорозом, на 12 %, а при регулярном ежедневном приеме рекомендованных доз препаратов — на 24 % (цит.: Л. Я. Рожанская, 2008).

Н. В. Торопцова и соавт. (2006) в ходе трехлетнего многоцентрового контролируемого исследования, включавшего 350 женщин в возрасте старше 45 лет, установили, что применение кальция (1000 мг/сут) в комбинации с витамином D (400 МЕ/сут) замедляет менопаузальные потери костной массы в позвоночнике и шейке бедра.

Таким образом, сегодня можно считать аксиомой необходимость применения препаратов кальция и витамина D в лечении всех больных остеопорозом, причем предпочтение отдается комбинированным, содержащим одновременно кальций и витамин D.

Медицинская промышленность выпускает различные соли кальция, отличающиеся между собой по содержанию в них элементарного кальция и его биоусвояемости (**табл. 74.14**). Разумеется, наиболее предпочтителен прием карбоната, трехосновного фосфата кальция (трифосфата кальция) или цитрата кальция. В первых двух солях содержится наибольшее количество элементарного кальция (400 мг на 1 г соли), а биоусвояемость кальция наибольшая из соли кальция цитрата (32 %).

Препараты, содержащие соли кальция, можно подразделить на 3 группы:

- *монопрепараты*, содержащие только определенные соли кальция;
- *комбинированные препараты*, содержащие в своем составе соли кальция и витамин D;
- *комплексные препараты*, содержащие соли кальция, витамин D и микроэлементы.

Монопрепараты, содержащие соль или соли кальция

Препараты кальция, содержащие только одну или несколько солей кальция (**табл. 74.15**), применяются достаточно часто. Конечно, их надо принимать одновременно с витамином D.

Комбинированные препараты, содержащие соль кальция и витамин D_3

Именно этим препаратам отдается предпочтение в профилактике и лечении остеопороза. Комби-

https://t.me/medknigi

Таблица 74.16. Комбинированные препараты кальция

Препарат	Соль кальция	Количество соли (мг) в 1 табл.	Содержание элементарного кальция, мг	Содержание вит. D (МЕ)
1. **Кальций-D_3-никомед**	Карбонат кальция	1250	500	200 МЕ (5 мкг)
2. **Кальций-D_3-никомед форте**	Карбонат кальция	1250	500	400 МЕ (10 мкг)
3. **Кальций + витамин D_3 витрум**	Кальция карбонат	1250	500	200 МЕ (5 мкг)
4. **Комплевит кальций D_3**	Карбонат кальция	1250	500	200 МЕ (5 мкг)
5. **Натекаль D_3**	Карбонат кальция	1500	600	400 МЕ (10 мкг)
6. **Кальций-актив**	Карбонат кальция	500	50	50 МЕ
7. **Витрум кальциум**	Карбонат кальция	1570	600	200 МЕ (5 мкг)
8. **Кальций-D_3-мик-форте**	Кальция карбонат	416,3	166,7	133,4 МЕ
9. **Кальций-D_3-мик**	Кальция карбонат	416,3	166,7	66,7 МЕ
10. **Кальцивид**	Кальция карбонат	1500	600	200 МЕ (5 мкг)

нированные препараты кальция представлены в **табл. 74.16**.

Наиболее изученным с позиций доказательной медицины и наиболее оптимальным является препарат кальций-D_3-никомед. Для лечения остеопороза больше всего подходит форма форте, которая применяется обычно по 1 таблетке 2–3 раза в день во время еды. Широкое применение получил также кальцивид, используется для лечения остеопороза по 1 таблетке 2–3 раза в день.

Дозирование комбинированных препаратов кальция производится с учетом изложенных выше рекомендаций по нормативам потребления кальция для лиц различного возраста. Обычно переносимость препаратов кальция хорошая, редко бывают побочные эффекты: запор, метеоризм, чувство тяжести в подложечной области. Лечение следует проводить с учетом наличия факторов риска развития нефролитиаза или уже имеющихся камней в мочевыводящих путях. Следует периодически проверять содержание кальция в крови, перед началом и в ходе лечения проводить ультразвуковое исследование мочевыводящих путей. Обычно рекомендуется разовая доза препарата кальция не больше 600 мг по элементарному кальцию.

Существуют многочисленные доказательства эффективности комбинированной терапии кальцием и витамином D. Здесь отметим лишь исследование, проведенное M. Chapuy и соавт. (1992, 1994). Были обследованы 3 тыс. человек в возрасте от 69 до 106 лет, проживавших в домах престарелых. Они были рандомизированы на 2 группы: одна группа получала плацебо, вторая — 1,2 г кальция и 800 МЕ витамина D в сутки. Через 18 месяцев лечения в группе, получавшей кальций и витамин D, отмечен прирост минеральной плотности костей на 2,7 % в шейке бедра, а в контрольной группе (плацебо) она, наоборот, снизилась на 4,6 %. Через 3 года лечения вероятность переломов позвонков снизилась на 24 %, а шейки бедра — на 29 %.

В 1997 г. были опубликованы результаты исследования Dawson-Hughes и соавт. Установлено, что дополнительное применение 500 мг кальция и 700 МЕ витамина D привело к приросту минеральной плотности шейки бедра и поясничных позвонков на 1 % через 3 года от начала лечения. В группе пациентов, получавших указанную терапию, невертебральные переломы наблюдались у 5,9 %, а в группе плацебо — у 12,9 %.

Комплексные препараты, содержащие соль кальция, витамин D и микроэлементы

Комплексные препараты кальция представлены в **табл. 74.17**.

Какую роль играют микроэлементы в состоянии костной ткани и насколько оправдано их включение в препараты кальция и витамина D?

Существует тесная взаимосвязь между обменом кальция и магния. В. К. Казимирко и соавт. (2004) указывают, что *недостаток магния* в пище сопровождается:

- уменьшением всасывания кальция в кишечнике;
- снижением биодоступности кальция;

https://t.me/medknigi

Таблица 74.17. Комплексные препараты, содержащие соль кальция, витамин D и микроэлементы

Препарат	Соль кальция	Количество в мг в 1 таблетке	Содержание элементарного Са в мг в 1 табл.	Витамин D_3	Другие компоненты (микроэлементы)
1. **Кальцемин**	Кальция цитрат Кальция карбонат	842 202	250	50 МЕ	Бор – 50 мкг Цинк – 2 мг Медь – 0,5мг Марганец – 0,5 мг
2. **Кальцемин адванс**	Кальция цитрат Кальция карбонат	217 1312	500	200 МЕ	Бор – 250 мкг Цинк – 7,5 мг Медь – 1мг Марганец – 1,8 мг Магний – 40 мг
3. **Остеомаг Витрум**			600	200 МЕ	Магний – 40 мг Цинк – 7,5 мг Медь – 1 мг Марганец – 1,8 мг Бор – 0,25 мг Карбонат магния – 80 мг
4. **Остеомаг Витрум форте**			500	400 МЕ	Магний – 300 мг Цинк – 15 мг Медь – 1 мг Марганец – 2 мг Бор – 0,25 мг
5. **Остеокеа**	Карбонат кальция	1000 мг	400	100 МЕ	Гидроксид магния – 372 мг Сульфат цинка – 22 мг

- гипокальциемией;
- снижением уровня паратгормона и кальцитриола в крови;
- увеличением количества остеокластов и участков костной резорбции;
- развитием рахита, остеопороза.

Исходя из вышеизложенного, включение небольших количеств магния в препараты кальция может считаться целесообразным. К тому же следует отметить, что магний снижает риск образования кальций-оксалатных камней, препятствует деминерализации костей, тормозит отложение кальция в стенках сосудов.

На состояние костной ткани определенное влияние оказывает также марганец. *Дефицит марганца* обусловливает:

- снижение содержания в костной ткани кислых мукополисахаридов, глюкозамина, галактозамина;
- замедление роста костей;
- укорочение длинных костей скелета, нарушение роста, задержку окостенения, искривление костей и позвоночника;
- остеопороз, замедление сращения костей;
- нарушение продукции половых гормонов, что опосредованно способствует развитию остеопороза.

Предполагается, что включение марганца в препараты кальция будет способствовать в первую очередь улучшению синтеза гликозаминогликанов в костной ткани.

Медь принимает участие в синтезе составных компонентов, матрицы хрящевой и костной ткани, эластина и коллагена. Сформировалась точка зрения, что дефицит меди в организме пациента может сопровождаться нарушением метаболизма костной ткани, в частности, эластина и коллагена, и способствовать развитию остеопороза, в том числе постменопаузального. В. К. Казимирко и соавт. (2004) указывают, что недостаточное поступление меди сопровождается нарушением функции как остеобластов, так и остеокластов, а также процессов ремоделирования костей.

На состояние костной ткани активное влияние оказывает также *цинк*, в частности, активируя синтез половых гормонов. Известно, что при дефиците цинка в организме нарушается развитие скелета, рост детей (В. И. Смоляр, 1989) и их половое развитие. Цинк способствует также проявлению анаболического действия инсулина, что является важным для нормального развития костей. Имеются сообщения о высоких показателях экскреции цинка с мочой у пациенток с

https://t.me/medknigi

постменопаузальным остеопорозом, что можно расценить как признак повышенного выделения цинка из организма, что создает предпосылки к развитию его дефицита. Следует также учесть, что цинк обеспечивает активность более 200 ферментов, в том числе и щелочной фосфатазы, участвует в синтезе белков, способствуя росту и восстановлению клеток.

Влияние микроэлемента *бора* на костную ткань изучено недостаточно. Однако достаточное поступление его в организм имеет профилактическое значение в плане развития остеопороза. Бор регулирует активность паратгормона и через него — обмен кальция, фосфора и магния, холекальциферола. Имеются указания, что бор может оказывать влияние на фосфатно-кальциевый обмен даже независимо от кальцитриола (активной формы витамина D_3).

В данном разделе обсуждены только аспекты влияния некоторых микроэлементов на состояние костной ткани. Другие многочисленные эффекты микроэлементов и их роль в жизнедеятельности человека в этой главе не рассматриваются.

Следует отметить, что большой доказательной базы о необходимости обязательного включения цинка, меди, бора, марганца, магния в препараты, содержащие кальций, для лечения остеопороза нет. Однако, учитывая вышеизложенные аспекты влияния названных элементов на костную ткань, включение их в препараты, содержащие кальций, возможно, оправдано.

Суточные дозы препаратов кальция в сочетании с микроэлементами соответствуют приведенным ранее нормативам суточного потребления кальция и витамина D.

Наиболее широко применяемым препаратом из этой группы является кальцемин, сочетающий в себе цитрат и карбонат кальция, витамин D_3 и остеохондропротекторные микроэлементы для формирования и обновления костной, хрящевой ткани и пародонта.

Для лечения остеопороза кальцемин применяется следующим образом. Вначале назначаются болюсные курсы кальцемина-адванс по 1–2 таблетки 2 раза в сутки в течение 1–2 месяцев, затем продолжается лечение кальцемином по 1 таблетке 2–3 раза в день в течение длительного периода времени (в течение 1 года и более) на фоне применения антиостеопоротических препаратов и кальциевой диеты. В. В. Поворознюк и соавт. (2001, 2002) показали значительное уменьшение болевого синдрома и улучшение показателей костной денситометрии после 1-годичного лечения кальцемином больных остеопорозом позвоночника.

Для профилактики остеопороза рекомендуется принимать кальцемин по 1 таблетке 2 раза в сутки или кальцемин-адванс по 1 таблетке 1 раз в сутки 1,5 месяца 2 раза в год, либо в течение всего времени действия факторов риска.

Препараты витамина D

Все препараты витамина D подразделяются следующим образом:

I. По происхождению

1. Природные формы витамина D
 1.1. Препараты витамина D_2 (эргокальциферол)
 1.2. Препараты витамина D_3 (холекальциферол)
2. Структурные аналоги и активные метаболиты

II. По силе биологического действия (эффекта)

1. Препараты, обладающие умеренной активностью
 1.1. Нативный (природный) витамин D_3 (холекальциферол);
 1.2. Нативный (природный) витамин D_2 (эргокальциферол);
 1.3. Аналог витамина D_2 (дигидротахистерол)
2. Препараты, обладающие высокой активностью (активные метаболиты витамина D_3)
 2.1. Кальцитриол [$(1,25\text{-}(OH)_2D_3$];
 2.2. Альфакальцидол [$1\alpha\text{-}(OH)D_3$].

Препараты витамина D проявляют многогранные эффекты, но положительное влияние при остеопорозе обусловлено следующими механизмами действия:

- усиление реабсорбции кальция в кишечнике;
- угнетение повышенной костной резорбции;
- нормализация костного ремоделирования и уменьшение вымывания кальция из костей;
- подавление избыточной секреции паратгормона (повышение его продукции играет большую роль в патогенезе остеопороза);
- усиление функции остеобластов в связи с повышением синтеза трансформирующего фактора роста-β и инсулиноподобного фактора роста II (эти цитокины стимулируют пролиферацию и дифференцировку остеобластов) и увеличением количества рецепторов остеобластов к инсулиноподобному фактору роста I (этот фактор роста стимулирует активность остеобластов).

С позиций доказательной медицины установлены следующие эффекты препаратов—активных метаболитов при остеопорозе:

- замедляют скорость костных потерь;
- уменьшают частоту переломов тел позвонков и внепозвоночных переломов (кроме переломов шейки бедра) у пациентов с первичным

остеопорозом и глюкокортикостероидным остеопорозом;
- альфакальцидол снижает риск переломов при глюкокортикостероидном остеопорозе более эффективно по сравнению с активным витамином D.

Препараты витамина D с высокой активностью

Кальцитриол (рокальтрол, остеотриол) — выпускается в капсулах по 0,25 мкг и 0,5 мкг. Время полувыведения препарата составляет 3–6 часов, длительность действия — около 3–5 суток.

Кальцитриол является активным метаболитом витамина D_3 и обладает высокой биологической активностью. В организме человека он образуется в почках из своего предшественника 25-гидроксихолекальциферола. В данном случае речь идет о кальцитриоле как лекарственном препарате, исходно являющемся активным метаболитом витамина D_3. Под влиянием кальцитриола усиливается всасывание кальция и фосфатов в кишечнике и их реабсорбция в проксимальных канальцах почек, подавляется чрезмерная секреция паратгормона, стимулируется активность остеобластов, оптимизируется минерализация костной ткани. После приема внутрь кальцитриол быстро всасывается в тонкой кишке, через 2–6 часов создается его максимальная концентрация в крови, период полувыведения препарата составляет 3–6 часов, длительность действия около 2–3 суток. В связи с тем, что в отличие от природного витамина D_3 кальцитриолу не требуется предварительного превращения в биологически активную форму (он изначально активен), повышение кишечной абсорбции кальция под влиянием кальцитриола происходит уже через 2–6 часов после приема.

Для лечения остеопороза, в частности постменопаузального, препарат применяется по 0,25 мкг 2 раза в день, возможно повышение суточной дозы до 1 мкг. Подбор дозы производится под контролем содержания кальция в крови через 2 недели от начала лечения, далее 1 раз в месяц.

Альфакальцидол (альфа D_3, оксидевит этальфа) выпускается в следующих формах:
- *альфа-D_3* — в капсулах по 0,25 и 1 мкг;
- *этальфа* — в капсулах по 0,25, 0,5 и 1 мкг; в растворе для приема внутрь 2 мкг/мл во флаконе по 20 мл; в растворе для внутривенных инъекций 2 мкг/мл ампулы содержат 0,5 и 1 мл препарата.
- *оксидевит* — в капсулах по 0,25 мкг.

Альфакальцидол является пролекарством, в печени и в меньшей мере в костной ткани превращается в активный метаболит кальцитриол, который увеличивает всасывание кальция и фосфатов в кишечнике, повышает их содержание в крови, уменьшает остеомаляцию, способствует минерализации костной ткани. В связи с тем, что биотрансформация алькафальцидола происходит только в печени, а не в почках, использование его возможно даже при умеренной патологии почек. Препарат метаболизируется медленно (в течение 8–12 часов), что снижает риск развития гиперкальциемии. Продолжительность действия альфакальцидола около 48 часов.

Для лечения остеопороза (постменопаузального, сенильного, глюкокортикостероидного) назначается в дозе 0,5–1,0 мкг/сут под контролем содержания кальция в крови.

В связи с тем, что активные метаболиты витамина D_3 создают определенный риск гиперкальциемии и гиперкальциурии, применение этих препаратов для лечения остеопороза считается целесообразным и оправданным при невозможности применения препаратов 1-го ряда (бисфосфонатов и других средств) и отсутствии мочекаменной болезни. Лечение активными метаболитами витамина D_3 проводится в сочетании с приемом 1000 мг кальция в сутки.

В ходе лечения активными метаболитами витамина D_3 необходимо контролировать уровень кальция и креатинина в крови и величину экскреции кальция с мочой, причем в течение первых 2-х месяцев лечения эти исследования необходимо производить каждые 2 недели. При обнаружении гиперкальциемии, гиперкальциурии (350 мг/сут или > 8,7 ммоль/сут) или повышении в крови уровня креатинина дозу кальция необходимо снизить до 600 мг в сутки. Если все-таки гиперкальциемия, гиперкальциурия сохраняются, следует вдвое уменьшить суточную дозу активных метаболитов витамина D_3.

Препараты активных метаболитов витамина D_3 в целом являются хорошо переносимыми и безопасными лекарственными средствами. Однако у некоторых пациентов возможно развитие следующих побочных эффектов:
- гиперкальциемия и гиперфосфатемия, что проявляется клинически общей слабостью, головными болями, вялостью и сонливостью, сухостью во рту, дисфункцией кишечника (запоры или диарея), болями в эпигастрии, миалгиями, артралгиями;
- кожный зуд;
- ощущение сердцебиений.

Указанные побочные эффекты развиваются у 0,5–1,5 % пациентов. При применении высоких

https://t.me/medknigi

Таблица 74.18. Патогенетическое лечение остеопороза

Лекарственные средства		
Ингибирующие резорбцию кости	**Стимулирующие костеобразование**	**Многопланового действия**
1. Эстрогены и эстроген-гестагенные препараты 2. Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов 3. Бисфосфонаты 4. Кальцитонины 5. Препараты кальция 6. Деносумаб	1. Паратгормон (низкие дозы) 2. Фрагменты человеческого паратгормона • ПТГ 1-84 • ПТГ 1-34 3. Соматотропный гормон 4. Анаболические стероиды 5. Андрогены 6. Фториды	1. Стронция ранелат – бивалос 2. Витамин D и его активные метаболиты 3. Оссеин – гидроксиапатитный комплекс (остеогенон) 4. Иприфлавон (остеохин) 5. Комбинированные препараты кальция и витамина D_3 6. Тиазидные диуретики

доз активных метаболитов витамина D_3 возможно его накопление в жировой и мышечной ткани, особенно при длительном применении, что увеличивает риск развития гиперкальциемии и кальциурии и создает опасность развития нефролитиаза.

В ходе лечения активными метаболитами витамина D_3 целесообразно осуществлять периодический ЭКГ-контроль, что позволяет заподозрить наличие гиперкальциемии. ЭКГ-признаками гиперкальциемии являются:

- укорочение интервала Q-T за счет более раннего начала зубца Т, хотя продолжительность зубца Т в целом может увеличиться;
- снижение амплитуды зубца Т, его закругленность, двухфазность, нередко зубец Т становится отрицательным;
- тенденция к синусовой брадикардии (непостоянно), замедление атриовентрикулярной проводимости (увеличение продолжительности интервала P-Q).

Препараты витамина D с умеренной активностью

Холекальциферол — нативный витамин D_3, выпускается в виде следующих препаратов:

- *Вигантол* — масляный раствор витамина D_3 для приема внутрь во флаконах по 10 мл, в 1 мл (30 капель) содержится 20 000 МЕ витамина D_3;
- *Аквадетрим* (витамин D_3) — выпускается во флаконах по 10 мл. В 1 мл содержится 15000 МЕ витамина D_3, в 1 капле 500 МЕ.

 Вигантол и витамин D_3 назначаются внутрь с учетом физиологической потребности в витамине D_3 (см. выше), обычно эта доза составляет 1–2 капли в сутки, одновременно при этом принимается кальций.
- *Витамин D_3 БОН* — выпускается в виде масляного раствора для приема внутрь и для внутримышечных инъекций по 1 мл, в котором содержится 200000 МЕ (5 мг) витамина D_3.

Для лечения остеопороза и остеомаляции витамин D_3 БОН назначается по 5 мг (1 мл) внутрь или внутримышечно 1 раз в 15 дней в течение 3 месяцев и дольше (одновременно принимают препараты кальция внутрь).

Эргокальциферол — нативный витамин D_2, выпускается в следующих лекарственных формах:

- Драже по 500 МЕ в 1 драже;
- Капсулы по 500 или 1000 МЕ в 1 капсуле;
- Капли для приема внутрь в виде 0,5 % масляного и спиртового раствора и в виде 0,0625 % масляного раствора.

В 1 мл 0,0625 % масляного раствора содержится 25 000 МЕ (в 1 капле 625 МЕ).

В 1 мл 0,5 % раствора содержится 200 000 МЕ (в 1 капле масляного раствора 5000 МЕ, в 1 капле спиртового раствора 4 000 МЕ).

В печени и почках эргокальциферол подвергается метаболизму (см. рис. 74.3) с образованием в конечном итоге активного метаболита кальцитриола, биологические эффекты которого описаны выше.

Для лечения остеопороза эргокальциферол применяется в суточной дозе 800 МЕ в сочетании с препаратами кальция. Дозировать эргокальциферол трудно в связи с большим содержанием препарата даже в 1 капле спиртового или масляного раствора. Наиболее удобными являются драже или капсулы эргокальциферола.

Следует еще раз подчеркнуть, что гораздо чаще для лечения остеопороза используются активные метаболиты витамина D_3 — альфакальцидол и кальцитриол в сочетании с препаратами кальция.

https://t.me/medknigi

Однако наиболее удобно и рационально применять, конечно, готовые комбинированные препараты, содержащие оптимальные дозы кальция и витамина D_3 (кальций-D_3-никомед, кальцемин, кальцивид).

В ходе лечения нативными формами витамина D_{2-3} и активными метаболитами витамина D_3 необходимо следить за появлением возможных симптомов передозировки витамина D.

Ранние симптомы передозировки витамина D обусловлены гиперкальциемией:

- боли в костях;
- нарушение функции кишечника (диарея или запор);
- сонливость;
- сухость во рту;
- головная боль;
- жажда;
- поллакиурия/никтурия;
- полиурия;
- нарушение сердечного ритма;
- металлический привкус во рту;
- снижение аппетита;
- миалгии;
- тошнота или рвота;
- кожный зуд;
- выраженная общая слабость.

Поздние симптомы передозировки витамина D, обусловленные гиперкальциемией:

- боли в костях;
- помутнение мочи и появление в ней белка, цилиндров, увеличенного количества лейкоцитов;
- конъюнктивит;
- снижение полового влечения;
- повышение температуры тела;
- повышение артериального давления;
- повышение чувствительности глаз к свету;
- зуд кожи;
- сонливость;
- анорексия;
- тошнота, рвота;
- возможно появление симптоматики панкреатита;
- выраженные миалгии;
- изменения психики и настроения;
- похудание.

Симптомы хронической передозировки витамина D (хронической интоксикации):

- кальциноз мягких тканей, почек, легких, кровеносных сосудов;
- артериальная гипертензия;
- почечная и сердечная недостаточность,
- выраженные нарушения сердечного ритма.

При появлении симптомов передозировки витамина D лечение необходимо прекратить. В тяжелых случаях интоксикации витамином D проводятся интенсивная диуретическая терапия, лечение кальцитонином, глюкокортикоидами, при почечной недостаточности показан гемодиализ.

Патогенетическое лечение остеопороза

Патогенетическое лечение остеопороза позволяет добиться основных целей: прекратить потерю костной массы, предотвратить развитие переломов костей, улучшить качество жизни больных. Средства патогенетического лечения активно влияют на костное ремоделирование, стимулируют костеобразование, ингибируют резорбцию кости. Средства патогенетического лечения остеопороза представлены в **табл. 74.18**.

Препараты кальция и витамина D и активные метаболиты витамина D рассмотрены выше. В дальнейшем обсуждение препаратов патогенетического лечения будет проводиться с учетом уровней доказательности, принятых в рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу (**табл. 74.19**).

Лекарственные средства, ингибирующие резорбцию кости

Эстрогены и эстроген-гестагенные препараты (заместительная гормональная терапия)

Как известно, дефицит эстрогенов является важнейшим патогенетическим фактором постменопаузального остеопороза (**рис. 74.4**). Наличие рецепторов к эстрогенам установлено на остеобластах, остеокластах, остеоцитах. Эстрогены оказывают следующие влияние на костную ткань:

- снижают повышенный синтез паратгормона и предотвращают его резорбтивное влияние на кость, уменьшают резорбтивное действие на кости кальцитриола;
- увеличивают продукцию кальцитонина, что способствует включению в костную ткань кальция и уменьшает выраженность резорбтивных процессов в костях:
- ингибируют образование остеокластов из предшествующих клеток и уменьшают секрецию остеокластами ферментов, участвующих в резорбции костной ткани — катепсина-L, β-глюкуронидазы, лизоцима, катепсина В;
- увеличивают количество и размеры остеобла-

https://t.me/medknigi

Таблица 74.19. Уровни доказательности в рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу (2009)

Уровень доказательности	Характеристики
A	• Высококачественный метаанализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на всю соответствующую популяцию
B	• Высококачественный (++) обзор или систематический обзор когортных исследований или исследований случай-контроль • Высококачественное (++) когортное исследование или исследование случай-контроль с очень низким уровнем систематической ошибки или • РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на всю популяцию
C	• Когортное исследование или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки (+), результаты которого могут быть распространены на всю популяцию или • РКИ с очень низким или невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть непосредственно распространены на всю популяцию
D	• Описание серии случаев или • Неконтролируемое исследование или • Мнение экспертов

Примечание РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

стов, ингибируют активность остеокластстимулирующего фактора остеобластов и повышают активность остеокластингибирующего фактора остеобластов);

- усиливают разрушение остеокластов;
- стимулируют синтез остеобластами факторов, активирующих костеобразование: инсулиноподобных факторов, остеопротегерина, трансформирующего фактора роста-β и ингибируют продукцию RANKL (лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-бета) и интерлейкина-1, которые вызывают резорбцию костной ткани.

Учитывая вышеизложенные аспекты действия эстрогенов на костную ткань (в первую очередь антирезорбтивное действие), понятно, что дефицит эстрогенов является ведущим фактором развития постменопаузального остеопороза.

Имеются многочисленные публикации о результатах исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, свидетельствующих о положительном влиянии заместительной гормональной терапии на состояние костной ткани женщин с постменопаузальным остеопорозом Детальный анализ рандомизированных исследований, посвященных этой проблеме, сделан в клинических рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу 2009 г. под редакцией профессора О. М. Лесняк и профессора Л. И. Беневоленской. Указывается, что заместительная гормональная терапия предотвращает потерю костной массы у женщин в постменопаузе, а у 95 % женщин еще и увеличивает минеральную плотность костей. Практически во всех проанализированных работах отмечен прирост костной массы в поясничном отделе позвоночника на 2–6 % за 12 месяцев, в бедренной кости — не более 3 %. В метаанализе Wells и соавт. (2002) отмечено достоверное повышение минеральной плотности костной ткани во всех отделах скелета. Эффект заместительной гормональной терапии особенно выражен, если ее начинают как можно раньше после наступления менопаузы. Наряду с этим подчеркивается, что защитный эффект эстрогенов непродолжителен, по сути он заканчивается сразу же после прекращения лечения эстрогенами. Наряду с этим имеются исследования (например, Heikkinen и соавт., 2008), в которых показано, что после длительного многолетнего применения эстрогенов и их отмены минеральная плотность костей хотя и начинает сразу снижаться, но все-таки еще несколько превышает в течение года показатели до лечения.

Важным является также и тот факт, что заместительная терапия, применяющаяся в постменопаузальном периоде на протяжении 3–5 лет, уменьшает риск переломов в целом на 24 %, переломов позвоночника и шейки бедра — на 34 % (исследование WHI — Women Health Initiative. Anderson, 2004).

Сегодня уже никто не сомневается в положительном влиянии гормональной заместительной

https://t.me/medknigi

Таблица 74.20. Достоинства и недостатки гормональной заместительной терапии согласно исследованию WHI

Достоинства	Недостатки
• Уменьшение риска переломов бедра и позвоночника на 34%, других переломов – на 24%; эффект наибольший при назначении гормональной заместительной терапии сразу же после менопаузы • Нивелирование симптомов климактерического синдрома • Уменьшение числа случаев рака прямой кишки на 37%	• Увеличение глобального индекса риск/польза на 15% (в сторону риска) • Увеличение риска ИБС на 29% • Увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний на 22% • Увеличение риска инсультов на 41% • Увеличение риска рака молочной железы на 26% • Увеличение риска тромбоэмболии и тромбозов глубоких вен на 111%

терапии на костную ткань и протективный ее эффект в отношении переломов у женщин в постменопаузальном периоде. Однако назначение заместительной гормональной терапии при постменопаузальном остеопорозе сдерживается опубликованными результатами некоторых длительных проспективных исследований, в которых установлено повышение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и рака молочной железы. Особенно наглядно это было продемонстрировано в исследовании WHI (Women's Health Initiative), которое является проспективным, многоцентровым, рандомизированным, плацебоконтролируемым. Это исследование включало 27000 женщин. Из них 16000 женщин находились в постменопаузальном периоде и получали лечение эстрогенами и гестагенами, остальные женщины (пациентки с удаленной ранее маткой) получали только эстрогены. Исследование было запланировано на срок 8 лет, однако через 5,2 года этический комитет прекратил исследование досрочно в связи с возрастанием риска сердечно-сосудистых неблагоприятных событий и рака молочной железы, несмотря на достоверное уменьшение риска переломов бедра, позвоночника и переломов других локализаций. Общее соотношение риск/польза (глобальный индекс) оказался увеличенным на 15 % в сторону риска, в связи с чем Американское Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами запретило применение эстроген-гестагенных препаратов только для профилактики и лечения

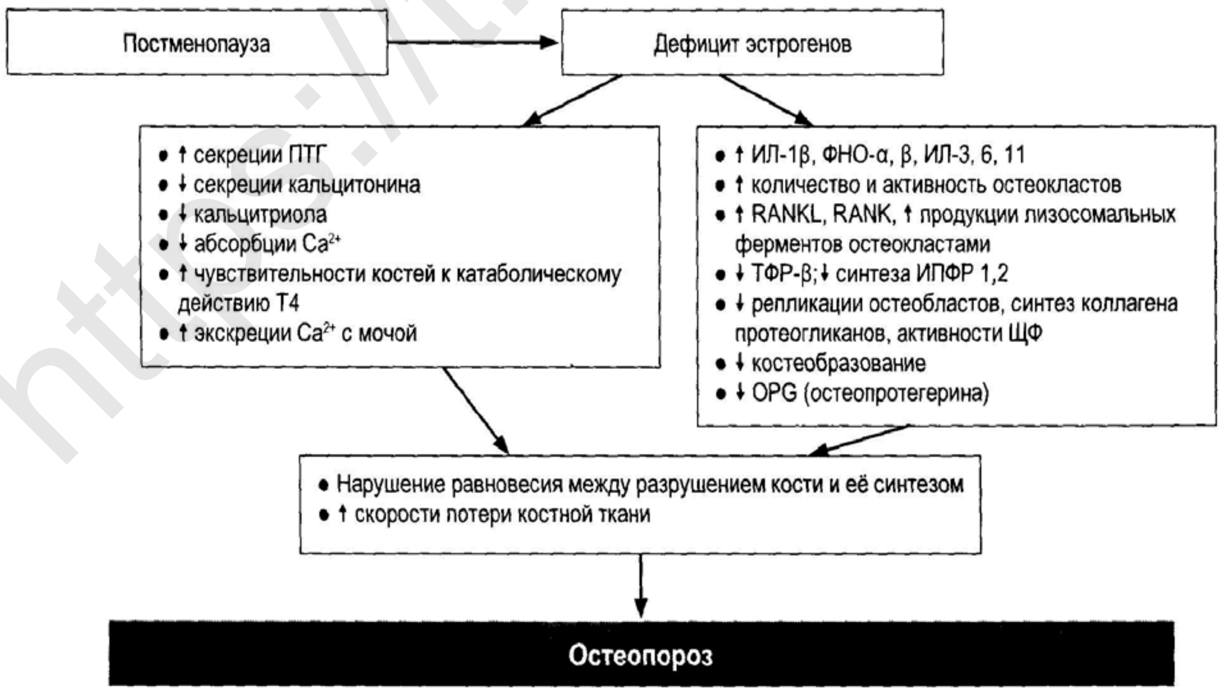


Рис. 74.4. Патогенез постменопаузального остеопороза.

https://t.me/medknigi

остеопороза у женщин в средней и поздней постменопаузе (при отсутствии других показаний) и разрешило проводить заместительную гормональную терапию короткое время в ранней постменопаузе при наличии климактерических проявлений и урогенитальных расстройств.

Достоинства и недостатки гормональной заместительной терапии согласно исследованию WHI представлены в **табл. 74.20**.

В последующем результаты исследования WHI неоднократно подвергались ревизии и повторным анализам, были выявлены методологические неточности в организации этого исследования и подразделении обследованных лиц на группы. Таким образом, становится понятной необходимость пересмотра многих положений исследования WHI, в частности, критического анализа вывода об обязательном увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений при проведении гормонально-заместительной терапии. К тому же в последние годы появились работы, в которых не подтверждается вывод об увеличении сердечно-сосудистого риска при проведении заместительной терапии.

В 2005 г. опубликован обзор Farquhar и соавт., включающий 15 рандомизированных контролируемых исследований (35 089 женщин в возрасте 41–91 год, получивших заместительную гормональную терапию не менее 1 года). Было показано отсутствие различий в отношении смертности от ИБС и инсульта, рака молочной железы и других злокачественных новообразований в группах плацебо и получавших заместительную гормональную терапию. Большой интерес представляют результаты когортного исследования Nurses' Health Study (1976–2000 г., 121700 женщин в постменопаузе), в котором установлено снижение частоты ИБС среди пациенток, получавших заместительную гормональную терапию, по сравнению с женщинами, ее не получавшими.

В последние годы большинством авторов (на основании анализа большого количества рандомизированных контролируемых исследований) сделан вывод о том, что наиболее существенными факторами, обусловливающими эффект заместительной гормональной терапии, являются возраст женщины на момент начала терапии и длительность менопаузы менее 10 лет (Pines и соавт., 2008). Последние рандомизированные контролируемые исследования показали, что заместительная гормональная терапия у женщин старше 60 лет не приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и даже повышает риск инсульта и венозных тромбоэмболий в этом возрасте.

Большой интерес для практического врача представляют самые последние обновленные рекомендации Международного Общества по Менопаузе (2008), основные положения этих рекомендаций сводятся к следующему:

- женщинам в постменопаузе в возрасте до 59 лет может быть назначена заместительная гормональная терапия с целью профилактики остеопороза, независимо от наличия климактерических симптомов, но при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений;
- перед назначением заместительной гормональной терапии необходимо провести тщательный анализ и оценку соотношения индивидуальный риск/польза;
- необходимо снижать применяемые дозы эстрогенов с учетом возраста пациенток.

Подводя итог обсуждению проблемы целесообразности и безопасности заместительной гормональной терапии при постменопаузальном остеопорозе, необходимо отметить следующее:

- заместительная гормональная терапия ингибирует резорбтивные процессы в костной ткани, повышает минеральную плотность кости, причем эти положительные эффекты коррелируют с длительностью гормональной терапии;
- эффективность заместительной гормональной терапии повышается при одновременном применении препаратов кальция (800–1200 мг/сут), витамина D (400–800 МЕ/сут) и физической нагрузке;
- заместительная гормональная терапия снижает риск переломов, связанных с остеопорозом;
- заместительная гормональная терапия высокоэффективна в профилактике остеопороза, но недостаточно эффективна в его лечении;
- у здоровых женщин в возрасте до 59 лет заместительная гормональная терапия не повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, но и не обладает кардиопротективным действием у женщин, уже имеющих сердечно-сосудистую патологию;
- длительное лечение гормональными препаратами, начатое в перименопаузе и ранней постменопаузе, не оказывает влияния на смертность от ишемической болезни сердца, инсульта, злокачественных новообразований, риск рака молочной железы не увеличивается в течение 5 лет проведения заместительной гормональной терапии.

В рекомендациях Российской Ассоциации по остеопорозу (2009) сформулированы следующие положения, которыми следует пользоваться практическому врачу при решении вопроса о гормональной заместительной терапии при постменопаузальном остеопорозе (в скобках приведен уровень доказательности).

https://t.me/medknigi

Таблица 74.21. Результаты лечения остеопороза селективным модулятором эстрогеновых рецепторов ралоксифеном*

- ↓ частоты новых переломов тел позвонков на 30% у лиц с предшествующими переломами и на 50% у лиц без переломов
- ↑ МПКТ в поясничных позвонках и в шейке бедра
- Лечение в течение 1 года – ↓ риска переломов позвонков на 38%, в течение 3 лет – 41%
- ↓ частоты эстрогензависимого рака молочной железы на 84%
- ↓ общего ХС и ХСЛПНП
- ↓ риска новых случаев ССЗ на 62% (только у женщин с высоким риском ССЗ)
- Частота тромбозов такая же, как при ЗГТ (противопоказан при склонности к тромбозам)
- Не доказана возможность предупреждения внепозвоночных переломов

Примечания: *По данным исследования MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) лечение более 7500 женщин с постменопаузальным остеопорозом в течение 3 лет (Delmas и соавт., 2002); ↑ – увеличение, ↓ – уменьшение.

1. Назначение ЗГТ женщинам в возрасте 60 лет и старше (длительность постменопаузы более 10 лет) нецелесообразно (A).
2. Женщинам в постменопаузе до 60 лет ЗГТ может назначаться с целью профилактики остеопороза, независимо от наличия климактерических симптомов при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений (D).
3. Вопрос о назначении и длительности ЗГТ решается гинекологом индивидуально для каждой пациентки с учетом противопоказаний и возможного риска осложнений (D).

Эти же положения сформулированы в Консенсусе по применению заместительной гормональной терапии при остеопорозе Президиума Российской ассоциации по остеопорозу:

- Препараты ЗГТ не рекомендованы только для терапии ПМО, несмотря на доказанную возможность предотвращения переломов костей.
- Они показаны для профилактики ПМО у женщин в ранней постменопаузе с климактерическими или урогенитальными симптомами на срок не более 3 лет при отсутствии противопоказаний под жестким контролем УЗИ, маммографии, ЭКГ, коагулограммы.

Выбор препарата для гормональной заместительной терапии, решение вопроса о его дозировке производится обязательно совместно с гинекологами, поэтому методика заместительной терапии здесь не обсуждается. В ходе лечения эстрогенами необходим следующий мониторинг: осмотр гинеколога 1 раз в 6 месяцев; анализ крови на содержание холестерина, аминотрансфераз, коагулограмма — 1 раз в 6 месяцев; УЗИ матки и яичников; маммография — 1 раз в год.

В Европейском руководстве по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постклимактерическом возрасте (2008) указывается, что в большинстве стран гормонально-заместительная терапия рекомендуется только для лечения климактерического синдрома в минимально допустимых дозах и в течение ограниченного периода времени. Гормонально-заместительная терапия уже не рекомендуется в качестве первичного средства профилактики и лечения остеопороза.

Лечение селективными модуляторами эстрогенных рецепторов

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов — это химические соединения негормональной природы, которые связываются с рецепторами эстрогенов и проявляют себя в костной ткани аналогично эстрогенам (являются агонистами эстрогеновых рецепторов), а в эндометрии и ткани молочных желез проявляют себя как антагонисты эстрогенов (являются антагонистами эстрогеновых рецепторов в этих органах).

Из этого определения следует, что селективные модуляторы эстрогенных рецепторов влияют на костную ткань аналогично эстрогенам (см. выше), в частности, проявляют антирезорбтивный эффект, нормализуют показатели липидного обмена и в то же время, в отличие от эстрогенов, не оказывают пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы (то есть не вызывают менструальноподобных кровотечений, опухолевых заболеваний).

В настоящее время известны следующие селективные модуляторы эстрогенных рецепторов: ралоксифен, тамоксифен, левомелоксифен, дролоксифен. Однако для лечения остеопороза пока рекомендуется только ралоксифен, который наиболее изучен и наиболее эффективен. Эффективность лечения постменопаузального остеопороза ралоксифеном представлена в **табл. 74.21**.

Анализ результатов исследования MORE, метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований (Cranney и соавт., 2002), исследо-

https://t.me/medknigi

вания RUHT (The Raloxifene Use for Heart Trial, Ensrud и соавт. 2008) и других работ позволил установить следующие важные положения в отношении лечения постменопаузального остеопороза **ралоксифеном**:

- ралоксифен достоверно проявляет антирезорбтивное влияние на костную ткань, увеличивает минеральную плотность позвонков и шейки бедра, эффективно предупреждает переломы тел позвонков у женщин в постменопаузальном периоде;
- ралоксифен не предупреждает развитие внепозвоночных периферических переломов;
- снижает частоту развития рака молочной железы у женщин с постменопаузальным остеопорозом и не увеличивает риск развития рака матки или гиперплазии эндометрия;
- не снижает частоту и выраженность приливов крови в менопаузе;
- ралоксифен может увеличить риск венозных тромбоэмболий;
- не увеличивает частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний, а у женщин с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний уменьшает риск развития новых случаев этих заболеваний;
- снижает содержание в крови холестерина, ХСЛПНП и фибриногена;
- эффективность и безопасность лечения ралоксифеном определена для 8-летнего срока лечения.

В клинических рекомендациях «Остеопороз» Российской ассоциации по остеопорозу 2009 г. отношение к ралоксифену сформулировано следующим образом:

- ралоксифен — препарат первой линии для профилактики постменопаузального остеопороза (уровень доказательности А);
- ралоксифен — препарат второй линии для лечения постменопаузального остеопороза (уровень доказательности А), так как не доказана возможность препарата предотвращать внепозвоночные переломы.

Ралоксифен (эвиста) — выпускается в таблетках по 60 мг, назначается внутрь по 1 таблетке 60 мг 1 раз в день длительно одновременно с препаратами кальция прежде всего с целью профилактики остеопороза в постменопаузальном периоде. Не рекомендуется одновременно проводить заместительную гормональную терапию.

Переносимость препарата хорошая, не вызывает пролиферации эндометрия, увеличения размеров матки, кровянистых выделений (менструальноподобных) и гиперплазии молочных желез. Ралоксифен не предотвращает развития и не уменьшает выраженности вегетативных климактерических симптомов и приливов крови.

При лечении ралоксифеном возможны следующие *побочные явления*:

- тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболические осложнения (риск выше в первые 4 месяца лечения);
- расширение сосудов нижних конечностей, появление периферических отеков;
- усиление или появление приливов;
- болезненные спазмы мускулатуры нижних конечностей;
- редко артериальная гипертензия, головная боль.

Противопоказаниями к назначению ралоксифена являются:

- гиперчувствительность;
- тромбофилия;
- наличие тромбозов вен, тромбоэмболия (в том числе в анамнезе);
- печеночная недостаточность;
- выраженное нарушение функции почек;
- рак матки, рак молочной железы.

Второй селективный модулятор эстрогенных рецепторов **тамоксифен**. На фоне приема тамоксифена уменьшается потеря костной ткани у женщин в постменопаузе при наличии или без рака молочной железы по сравнению с плацебо. Однако установлена лишь незначительная тенденция к снижению риска переломов у женщин в постменопаузе после 4 лет приема препарата (Fisher и соавт., 1998). В связи с этим тамоксифен сегодня не рекомендуется для лечения остеопороза. Главное достоинство препарата — сокращение на 45 % риска развития рака молочной железы у женщин из группы повышенного риска.

Основным показанием к назначению тамоксифена в настоящее время являются рак молочной железы и его первичная профилактика, рак матки, рак предстательной железы (устойчивый к другим лекарственным средствам), рак поджелудочной железы, описано применение при первичном раке печени. Назначают препарат также при ановуляторном бесплодии, гинекомастии, масталгии.

Лечение бисфосфонатами

Бисфосфонаты являются синтетическими аналогами пирофосфата, но вместо атома кислорода в их молекуле находится атом углерода. При приеме внутрь в желудочно-кишечном тракте всасывается 1–5 % препарата, 20–50 % всосавшегося бисфосфоната депонируется в костной ткани на многие годы в неактивном состоянии.

Механизм антиостеопоротического действия бисфосфонатов:

https://t.me/medknigi

Таблица 74.22. Препараты бисфосфонатов, их сравнительная эффективность и методика применения при остеопорозе

Бисфосфонат, поколение	Торговое название	Доза	Сравнительная активность
Этидронат I поколение	Ксидифон, Дидронел	5-7 мг/кг 1 раз в сутки в виде 2% раствора курсами по 1-2 мес. 4-6 раз в год	1
Клодронат I поколение	Бонефос, Остак	400 мг 4 раза/сут	10
Тилудронат II поколение	Скелид	400 мг/сут, 3 месяца, 6 месяцев перерыв	10
Памидронат II поколение	Аредия Аминомакс	90 мг в/в 1 раз в 4 недели 150 мг/сут внутрь	100
Алендронат II поколение	Фосамакс, Остеотаб, Остемакс, Осталон	5-10 мг/сут; ретардная форма 70 мг 1 р/нед	100-1000
Ибандронат III поколение	Бондронат Бонвива	3 мг в/в 1 раз в 3 мес или 2,5 мг-5 мг/нед внутрь 150 мг внутрь 1 раз в мес.	1000
Золендронат III поколение (лечение костных МТС опухолей и остеолиза при миеломе и постменопаузального остеопороза)	Зомета, Акласта (для лечения постменопаузального остеопороза)	4-8 мг в/в капельно 100 мл р-ра (5 мг золендроновой к-ты) в/в капельно 1 раз в год	1000
Ризедронат III поколение	Актонель	5 мг 1 раз в день, ретардная форма 35 мг 1 раз в неделю	1000

- связываются в костной ткани с кристаллами гидроксиапатита (кальция фосфата), уменьшают его растворимость, укрепляют костную ткань;
- угнетают остеокласты путем подавления протонов вакуолярной аденозинтрифосфатазы и, следовательно, остеокластопосредованную резорбцию костной ткани; в настоящее время бисфосфонаты считаются наиболее активной группой препаратов, тормозящих резорбцию костной ткани;
- уменьшают синтез и действие провоспалительных цитокинов, что способствует проявлению антирезорбтивного эффекта бисфосфонатов, уменьшают выраженность болевого синдрома при остеопорозе и метастатическом поражении костей;
- подавляют эктопическую кальцификацию;
- уменьшают риск возникновения переломов у больных остеопорозом.

Все бисфосфонаты сохраняются в костной ткани в течение продолжительного времени и продолжают свое антирезорбтивное действие после отмены лечения.

Бисфосфонаты различаются между собой по активности и продолжительности действия, профилем побочных эффектов, показаниями к применению. Принято различать 3 поколения бисфосфонатов, при этом наибольшая активность характерна для 3-го поколения, менее активны препараты 2-го поколения и еще менее активны препараты 1-го поколения **(табл. 74.22)**.

Бисфосфонаты следует принимать утром, после вставания с постели, до еды, запивая полным стаканом воды, после чего оставаться в вертикальном положении, ходить или сидеть в течение 30 минут. Такие условия приема препарата необходимы для облегчения поступления его в желудок и предотвращения раздражения пищевода. Пероральная биодоступность бисфосфонатов низкая и снижается под влиянием пищи, кальция, железа, кофе, чая, апельсинового сока.

I поколение бисфосфонатов

Бисфосфонаты — препараты этидроновой кислоты

Из этой группы бисфосфонатов применяется лишь один препарат.

Ксидифон (дидронел) — выпускается в виде 20 % концентрированного раствора во флаконах

по 50 и 100 мл и в полиэтиленовых емкостях по 100 и 250 мл. Перед употреблением разводят дистиллированной водой до 2 % раствора и применяют 1 раз в сутки в дозе 5–7 мг/кг массы тела в течение 1–2 месяцев с последующим месячным перерывом, далее вновь принимают препарат в течение 1–2 месяцев с перерывом 1 мес. и так в течение 1 года. Одновременно проводится прием препаратов кальция (500–1000 мг) и витамина D (400–800 МЕ, холекальциферола или 0,5–1,0 мкг альфакальцидола).

При лечении ксидифоном возможны диспепсические явления (боли в эпигастрии, изжога), нарушения стула (чаще поносы). Эффективность препарата невелика. Доказательств четкого влияния ксидифона на минеральную плотность костей и риск переломов не существует. Препарат в настоящее время применяется редко.

Бисфосфонаты — препараты клодроновой кислоты

Бонефос — выпускается в капсулах по 400 мг, в таблетках по 800 мг, в ампулах по 5 мл концентрированного раствора (60 мг/мл) для приготовления раствора для внутривенного введения.

Применяется для лечения миеломной болезни и метастатического поражения костей, а также для купирования гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями. Для лечения остеопороза не применяется, поэтому далее этот препарат обсуждаться не будет.

II поколение бисфосфонатов

Бисфосфонаты — препараты алендроновой кислоты.

Алендронаты относятся к азотсодержащим бисфосфонатам. К настоящему времени выполнено большое количество рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценена эффективность алендроната в лечении остеопороза, наиболее крупными исследованиями являются FOSIT (Fosamax International Trial) и FIT (Fracture Intervention Trial). Исследование FOSIT было многоцентровым, в нем участвовало 1908 женщин с постменопаузальным остеопорозом, в течение 12 месяцев они ежедневно получали по 10 мг фосамакса (препарат алендроновой кислоты). Исследование FIT было многоцентровым (11 центров США), рандомизированным, двойным слепым плацебо-контролируемым, в нем участвовали 2027 женщин с постменопаузальным остеопорозом, которые в течение 3 лет получали алендронат по 5 или 10 мг, кроме того наблюдалась группа пациенток, которые продолжали получать 5 или 10 мг алендроната ежедневно еще в течение 10 лет.

Были получены следующие результаты:

- алендронат повышает минеральную плотность костной ткани во всех областях измерения (от 5,4 % в шейке бедра до 13,7 % в позвоночнике);
- алендронат снижает частоту переломов в позвоночнике на 47 %, в бедре на 51–56 %, предплечье — на 48 %;
- алендронат уменьшает прогрессирование деформаций позвоночника.

Дальнейшее наблюдение за больными показало, что прекращение лечения алендронатом через 5 лет не повышает риск переломов, однако женщинам с высоким риском переломов позвонков необходимо продолжать лечение алендронатами свыше 5 лет.

Имеются также исследования, анализирующие эффективность и переносимость двух методик лечения алендронатом: 70 мг 1 раз в неделю и 10 мг 1 раз в день ежедневно. Эффективность обоих методов лечения одинакова, но переносимость препарата лучше при приеме 75 мг 1 раз в неделю.

Фосамакс — таблетки по 5 и 10 мг и таблетки длительного действия по 70 мг (таблетки Once Weekly).

Обычная доза для лечения остеопороза составляет 10 мг утром за 30 минут до еды, не разжевывая, запивая 1 стаканом простой воды. После приема необходимо не менее 30 минут находиться в вертикальном положении во избежание забрасывания препарата в пищевод и его повреждения. Таблетки Once Weekly 70 мг принимают 1 раз в неделю.

Для профилактики остеопороза возможно применение в дозе 5 мг 1 раз в день ежедневно. Лечение фосамаксом проводится на фоне приема препаратов кальция и витамина D.

Остеотаб — выпускается в таблетках по 10 мг для ежедневного приема и в таблетках по 70 мг для приема 1 раз в неделю. Методика применения та же, что и фосамакса.

Осталон — выпускается в таблетках по 70 мг для приема 1 раз в неделю. Методика применения та же, что и фосамакса.

Остемакс — выпускается в таблетках по 70 мг для приема 1 раз в неделю. Методика применения та же, что и фосамакса.

Препараты алендронаты используются в качестве препаратов первой линии (уровень доказательности А) в следующих ситуациях:

- в лечении ПМО, особенно до возникновения переломов;

- в профилактике остеопороза и постменопаузе у женщин с низкой МПКТ;
- в профилактике и лечении глюкокортикостероидного остеопороза (алендронат 5–10 мг/сут);
- в лечение мужчин с остеопорозом или низкой МПКТ;
- одновременно с алендронатом следует назначать кальций 500–1000 мг/сут с пищей или дополнительно и витамин D 400–800 МЕ/сут. В 2007 г. в Российской Федерации зарегистрирован комбинированный препарат алендронат/холекальциферол (**фосаванс**);
- среди лиц, страдающих остеопорозом, выявляется большой процент пациентов с низкими показателями уровня витамина D. Учитывая низкую приверженность к потреблению таблетированных форм витамина D, был разработан комбинированный препарат алендроната 70 мг и витамина D 2800 МЕ (недельная доза);
- совместное применение этих компонентов в одной таблетке не снижает антирезорбтивную эффективность алендроната и позволяет поддерживать достаточный уровень витамина D в сыворотке крови, не отмечено развития кальциурии и гиперкальциемии. Переносимость комбинированного препарата сопоставима с монотерапией алендронатом.

Имеются исследования (Brown, Josse, 2002; Palomba и соавт., 2002; Evio и соавт., 2004), в которых показано, что комбинация алендроната и заместительной гормональной терапии у женщин с постменопаузальным остеопорозом вызывает больший прирост минеральной плотности костной массы в позвоночнике и бедре, чем монотерапия каждым из препаратов, но частота переломов при этом не уменьшается. Аналогичные результаты получены при комбинации алендроната и селективного модулятора эстрогенных рецепторов ралоксифена (Johnell и соавт., 2002).

Возможные *побочные эффекты* препаратов алендроновой кислоты (алендронатов):

- боли в животе, иногда тошнота, возможна рвота;
- метеоризм;
- запор или диарея;
- изжога;
- дисфагия, в редких случаях появление язв или эрозий пищевода;
- головная боль;
- миалгия;
- появление кожных сыпей, экземы;
- снижение уровня кальция и фосфатов в крови;
- повышение температуры тела (бывает редко, в начале лечения).

Противопоказания к назначению алендронатов:

- индивидуальная гиперчувствительность;
- аномалии и заболевания пищевода, нарушающие его проходимость (ахалазия кардии, стриктуры пищевода);
- наличие эрозий или язв пищевода;
- неспособность пациента стоять или сидеть прямо в течение 30 минут;
- хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 35 мл в 1 мин.);
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст;
- гипокальциемия.

Препараты **памидроновой кислоты** (аредиа) и **тилудроновой кислоты** (скелид) не применяются для лечения остеопороза и поэтому не рассматриваются в данном разделе. Аредиа рекомендуется для лечения гиперкальциемии и костных метастазов при злокачественных новообразованиях, а также для лечения болезни Педжета. Скелид применяется для лечения болезни Педжета.

III поколение бисфосфонатов

Бисфосфонаты — препараты ибандроновой кислоты (ибандронаты)

Ибандронат относится к группе азотсодержащих бисфосфонатов и обладает выраженным антиостеопоротическим действием. Выполнен ряд исследований с позиций доказательной медицины, показавших эффективность ибандроната.

Исследование BONE было рандомизированным двойным слепым многоцентровым (73 центра), в нем приняли участие 2946 женщин с постменопаузальным остеопорозом. Установлено, что ежедневный прием ибандроната в дозе 2,5 мг на фоне приема препаратов кальция и витамина D через 3 года лечения привел к снижению риска переломов позвонков на 62 %, а интермиттирующий прием 20 мг через день 24 дня каждые 3 месяца — на 52% (Chesnut и соавт., 2004, 2005; Delmas, Recker и соавт., 2004).

В исследовании MOBILE (the Monthly Oral Ibandronate in Ladies), которое проводилось в 65 центрах и в котором участвовали 1609 пациенток с постменопаузальным остеопорозом, с помощью дисперсионного анализа полученных данных было показано значимое повышение минеральной плотности костной ткани через 1 год при приеме ибандроната в режиме 150 мг 1 раз в месяц по сравнению с ежедневным приемом препарата в дозе 2,5 мг или по 50 мг 2 дня подряд 1 раз в месяц; аналогичная ситуация сохранялась и через 2 года лечения.

https://t.me/medknigi

Одновременно отмечалось увеличение показателей минеральной плотности костной ткани в проксимальном отделе бедра через год лечения при любом режиме терапии. Через 2 года лечения значительно лучшие результаты получены при использовании режима лечения ибандронатом 150 мг 1 раз в месяц (Reginster и соавт., 2006).

Большой интерес представляет исследование MOTION, проводившееся в течение 1 года, которое показало сопоставимость результатов положительной динамики минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника при применении 70 мг алендроната 1 раз в неделю или ибандроната 150 мг 1 раз в месяц (Miller и соавт., 2008).

Большое значение в выборе оптимального режима лечения ибандронатом имеет метаанализ Cranney и соавт. (2007), в котором четко показано, что двухлетний прием ибандроната в режиме 150 мг внутрь 1 раз в месяц или внутривенное введение 3 мг каждые 3 месяца уменьшают риск периферических переломов на 38 % по сравнению с ежедневным приемом ибандроната 2,5 мг.

Эффективность вышеуказанных режимов лечения ибандроната по сравнению с ежедневным его приемом в дозе 2,5 мг подтверждена также и в метаанализе Haopis и соавт. (2008).

Бонвива — выпускается в таблетках по 150 мг, применяется для лечения постменопаузального остеопороза в режиме 1 таблетка (150 мг) 1 раз в месяц за 60 минут до еды, запивая стаканом воды, после приема следует находиться в вертикальном положении в течение 60 минут.

Бонвива выпускается также в виде готового раствора для инъекций (в шприцах по 3 мл). Каждый шприц содержит 3 мг ибандроната. Инъекции выполняются внутривенно (в течение 30 с) 1 раз в 3 месяца.

Противопоказания включают почечную недостаточность (клубочковая фильтрация менее 30 мл/мин) и низкий уровень кальция в крови.

В исследовании DIVA (Eisman J.A. и соавт., 2008) доказано, что ежемесячный прием препарата бонвива внутрь и ежеквартальные внутривенные инъекции в одинаковой степени повышают минеральную плотность костной ткани.

Бондронат — таблетки по 50 мг; концентрат в ампулах по 1 мл (1 мг ибандроновой кислоты) для приготовления раствора для внутривенного капельного введения.

Бондронат зарегистрирован для лечения гиперкальциемии при злокачественных заболеваниях и метастатических поражениях костей. Для лечения первичного остеопороза не зарегистрирован, однако следует отметить, что имеются исследования, посвященные применению внутривенных инфузий ибандроната для лечений постменопаузального остеопороза (2-летнее исследование DIVA (Delmas и соавт., 2006). В исследовании DIVA сопоставлялось влияние ибандроната на минеральную плотность костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом при различных способах введения — внутривенно по 2 мг каждые 2 месяца или по 3 мл каждые 3 месяца в сравнении с ежедневным приемом внутрь 2,5 мг. Все пациенты дополнительно получали 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D. Оказалось, что прирост минеральной плотности костной ткани в позвоночнике был больше при внутривенном введении 3 мг ибандроната по сравнению с постоянным ежедневным приемом. При внутривенном введении ибандроната у 4,9 % больных наблюдался гриппоподобный синдром.

Lamy и соавт. (2003) показали эффективность внутривенного интермиттирующего введения ибандроната в лечении остеопороза у мужчин (2-х-летнее наблюдение).

Таким образом, можно считать наиболее приемлемой, эффективной и удобной методикой лечения остеопороза ибандронатом прием внутрь 150 мг 1 раз в месяц.

Бисфосфонат ризедронат

Ризедронат — очень активный антиостеопоротический препарат, эффективность лечения остеопороза ризедронатом доказана в ряде исследований, выполненных в соответствии с положениями доказательной медицины.

Исследования по эффективности ризедроната.

1. Прием ризедроната в течение 3 лет увеличивает МПКТ в позвоночнике на 7 %, а в бедренной кости — на 4 % (Ettinger B., Black D. M., Mitlak B. N. и соавт.// JAMA/ — 1999 — vol.282. — P.637–645).
2. Исследование VERT (Vertebral Efficiacy with Rosedronat Therapy), а также данные Reginster и соавт. (2006) показали, что при 3-летнем применении ризедронат уменьшает риск переломов позвоночника у женщин на 40–50 %, внепозвоночных переломов — на 33–40 % (Harris, Watts, Genant и соавт.//JAMA. — vol.282. — P.1344–1352. Reginster, Minne, Sorensen и соавт.// Osteporos. Int/- 200-. — vol.11. — P.83–913).
3. Исследование HIP (The Hip Intervention Program): ризедронат уменьшал риск переломов бедра на 40 % у женщин 70-летнего возраста с остеопорозом (Mc Clung, Geusens, Miller и соавт//N. Engl. J. Med. — 2001. — vol.44. — P.333–340).

https://t.me/medknigi

В 2008 г. Mac Lean и соавт. опубликовали данные об эффективности ризедроната в лечении постменопаузального остеопороза, полученные на основе 5 метаанализов (10 РКМ) и 14 РКИ, не вошедших в метаанализы. Установлено, что через 1 год лечения ризедронатом в дозе 2,5 и 5 мг/сут снизился риск переломов позвонков по сравнению с плацебо на 47 % и 62 % соответственно (уровень доказательности А).

Ризедронат натрия — выпускается в виде препарата **актонел** в таблетках по 5 и 35 мг (ретардная форма). Для лечения остеопороза применяется или по 5 мг 1 раз в день ежедневно, или по 35 мг 1 раз в неделю.

Прием препарата производится натощак или за 30 минут до еды, запивать лекарство следует 1 стаканом обычной воды, после чего необходимо 30 минут находиться в вертикальном положении.

Побочные эффекты и противопоказания к актонелу такие же, как при лечении препаратами алендроната.

Бисфосфонаты — препараты золедроновой кислоты

Ранее золедроновая кислота в виде препарата **зомета** (порошок лиофилизированный для внутривенных инъекций во флаконах по 4 мг) применялась только для лечения гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях, а также при миеломной болезни и метастатическом поражении костей.

Однако в последние годы было выполнено несколько исследований с позиций доказательной медицины, показавших возможность и целесообразность применения золедроновой кислоты 150 мг внутривенно 1 раз в год в лечении остеопороза.

В трехлетнем двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании HORIZON (The Heals Outcomes and Rediced Incidence Zoledronic Acid Once Yearly) наблюдались 7765 женщин с постменопаузальным остеопорозом. Проводилось лечение золедроновой кислотой 150 мг внутривенно 1 раз в год, одновременно больные получали витамины D 400–800 МЕ и кальций 1000–1500 мг ежедневно.

Анализируя результаты исследования, Black и соавт. (2007) указывают, что за 3 года лечения золедроновой кислотой риск переломов позвонков снизился по данным рентгеноморфометрии на 70 %, а риск переломов бедра — на 41 % по сравнению с плацебо. Снижение риска периферических переломов и переломов позвонков произошло соответственно на 25, 33, 77 %.

Важно отметить, что среди пациенток, лечившихся золедроновой кислотой, чаще, чем в группе плацебо, наблюдались случаи появления пароксизмов мерцательной аритмии.

Lyles и соавт. (2007) проанализировали влияние лечения внутривенным введением золедроновой кислоты 150 мг 1 раз в год на частоту новых переломов и летальность после перенесенного перелома шейки бедра. Препарат вводили внутривенно через 3 месяца после оперативного лечения перелома шейки бедра и далее через каждые 12 месяцев. Средняя длительность участия пациентов в исследовании 1,9 года. Частота новых клинических переломов в группе пациентов (в исследовании участвовали женщины и мужчины), лечившихся золедроновой кислотой, составила 8,6 % (в группе плацебо — 13,9 %) — снижение относительного риска на 35 %. Частота новых клинических переломов позвонков при лечении золедроновой кислотой составила 1,7 % (в группе плацебо — 3,8 %), периферических переломов 7,6 % (в группе плацебо 10,7 %). Все полученные данные достоверны.

Отмечено также снижение частоты летальных исходов в группе больных, лечившихся золедроновой кислотой (в группе лечения летальные исходы зарегистрированы в 9,6 % случаев, в группе плацебо — 13,3 %), что соответствует снижению относительного риска летальных исходов при лечении золедроновой кислотой на 28 %.

В исследовании Black и соавт. (2007) показано, что ежегодная инфузия 5 мг золедроната в течение 3 лет снижает частоту переломов позвоночника на 70 % и переломов бедра на 40 %.

Золедроновая кислота выпускается в виде препарата **акласта** в форме раствора для внутривенных инфузий по 100 мл, в которых содержится 5 мг препарата. Препарат предназначен для лечения болезни Педжета, но согласно результатам вышеприведенных исследований, может применяться и для лечения постменопаузального остеопороза (с этой целью он вводится внутривенно капельно (15-минутная инфузия) 5 мг 1 раз в год.

Возможные *побочные эффекты*:

- *гриппоподобный синдром* и повышение температуры тела, головная боль, миалгии, оссалгии, артралгии (обычно указанные явления продолжаются не более 4 дней);
- *диспепсические явления*, тошнота, диарея;
- у больных, имевших ранее заболевания почек, возможно *повышение сывороточного уровня креатинина*;
- у больных с метастатическим поражением костей в редких случаях бывает развитие *остеонекрозов* верхней и нижней челюсти;
- *гипокальциемия* — всего лишь у 0,2 % больных;

https://t.me/medknigi

- серьезным побочным эффектом золедроновой кислоты может быть *тяжелое нефротоксическое поражение* в виде острой почечной недостаточности. Факторами риска нарушения функции почек являются пожилой возраст, дегидратация, предшествующая почечная недостаточность, многократное введение золедроновой кислоты, одновременное применение нефротоксичных препаратов, слишком быстрое введение золедроновой кислоты. В базе данных ВОЗ (Vigibase) зарегистрировано 972 сообщения о нежелательных побочных реакциях со стороны мочевой системы на фоне применения золедроновой кислоты.

Противопоказания к лечению препаратом акласта:

- гипокальциемия;
- беременность;
- период лактации;
- тяжелое нарушение функции почек;
- индивидуальная непереносимость золедроновой кислоты или других бисфосфонатов.

Российский центр экспертизы безопасности лекарственных средств в 2011 г. разработал следующие *рекомендации по обеспечению безопасности применения золедроновой кислоты*:

- тактика лечения конкретного пациента должна быть основана на индивидуальной оценке соотношения польза/риск;
- перед началом терапии препаратами золедроновой кислоты, а также перед каждой последующей инфузией проводить тщательную оценку функции почек с определением клиренса креатинина; преходящее повышение содержания креатинина в крови наиболее выражено у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек;
- не рекомендуется применять зомету и акласту при клиренсе креатинина < 30 мл/мин, исключение составляет гипокальциемия, вызванная опухолевыми заболеваниями, когда польза от золедроновой кислоты превышает возможные риски;
- у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) необходимо корректировать дозу в соответствии с инструкцией по применению препарата;
- если нарушение функции почек появилось во время лечения золедроновой кислотой, можно возобновлять терапию препаратом только после возврата концентрации креатинина в крови к значениям, превышающим исходный уровень не более чем на 10%;
- перед введением золедроновой кислоты необходимо обеспечить адекватную гидратацию;
- необходимо обеспечить адекватное поступление в организм больного кальция и витамина D.

Итоговое заключение о значении бисфосфонатов в лечении остеопороза можно сформулировать следующим образом:

- азотсодержащие бисфосфонаты (алендронаты, ибандронаты, ризедронат, золедроновая кислота) у женщин с постменопаузальным остеопорозом увеличивают минеральную плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника и проксимальным отделе бедра, снижают риск перелома позвонков и периферических переломов;
- комбинация алендроната с заместительной гормональной терапией или ралоксифеном у женщин в постменопаузальном периоде в большей мере, чем монотерапия, увеличивает минеральную плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра;
- алендронат у мужчин со сниженной минеральной плотностью костной ткани увеличивает ее в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра и снижает риск переломов позвонков;
- золедроновая кислота снижает частоту новых переломов шейки бедра и риск летальных исходов при этих переломах.

В заключение раздела о лечении остеопороза бисфосфонатами приводим фрагмент клинических рекомендаций Российской ассоциации по остеопорозу 2009 г. (в скобках — уровень доказательности).

1. У женщин с постменопаузальным остеопорозом в качестве препаратов первой линии рекомендуется использовать азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, золедроновая кислота, ризедронат) (A).
2. Азотсодержащие бисфосфонаты назначаются в течение 3–5 лет, однако женщины с высоким риском переломов должны продолжать лечение свыше 5 лет (B).
3. Женщинам в постменопаузе для профилактики первичного остеопороза алендронат и ризедронат можно назначать в половинной дозе (70 мг и 35 мг) соответственно раз в 2 недели (D).
4. Золедроновая кислота рекомендуется в качестве препарата первой линии в течение первых 3-х месяцев после операции по поводу перелома проксимального отдела бедра (A).

Лечение препаратами кальцитонина

Кальцитонин — полипептидный гормон, секретируемый парафолликулярными клетками щито-

видной железы, который играет огромную роль в регуляции обмена кальция и фосфора. Кальцитонин проявляет следующие эффекты:

- *влияние на кость:* тормозит процессы резорбции в костной ткани, угнетает активность остеокластов (рецепторы к кальцитонину обнаружены на остеокластах), выделение лизосомальных ферментов, распад коллагена, способствует поступлению кальция в костную ткань;
- *влияние на почки:* рецепторы к кальцитонину имеются на клетках нижнего отдела толстого сегмента восходящего колена петли Генле и начальной части дистального извитого канальца; кальцитонин угнетает реабсорбцию и увеличивает экскрецию с мочой кальция, фосфатов, натрия, хлора;
- вызывает *гипокальциемию и гиперфосфатемию,* кальцитонин начинает проявлять гипокальциемический эффект при концентрации кальция в крови, превышающей 2,5 ммоль/л. При возрастании содержания кальция в крови выше 2,4 ммоль/л увеличивается скорость секреции кальцитонина.

В клинической практике для лечения остеопороза применяются следующие препараты кальцитонина:

- природный свиной кальцитонин (**кальцитрин, кальцитар**);
- синтетический человеческий кальцитонин (**сибакальцин**);
- синтетический кальцитонин угря (**элкатонин**);
- синтетический кальцитонин лосося (**миакальцик**).

Наиболее часто применяется для лечения остеопороза синтетический кальцитонин лосося (миакальцик), что объясняется тем, что он в 30–40 раз сильнее угнетает резорбтивные процессы в костях по сравнению с человеческим и другими препаратами кальцитонина.

Имеются исследования с позиций доказательной медицины, установившие эффективность кальцитонина при остеопорозе.

В метаанализе Kanis и соавт. (1999) указывается, что миакальцик снижает риск переломов позвонков на 55 %, а внепозвоночных переломов — на 66 % по сравнению с контрольными группами.

Заслуживает внимания исследование PROOF (The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fracture Study) (Chesnut и соавт., 2000), в котором изучено влияние терапии кальцитонином лосося на риск развития повторных переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом, уже имевших ранее переломы позвоночника. Установлено, что миакальцик (200 ЕД интраназально ежедневно) снизил риск развития новых переломов позвонков на 36 %.

По данным исследования QUEST (Chesnut et. Al., 2005), лечение миакальциком приводит к уменьшению костной резорбции на 26 %.

Ishida и соавт (2004), анализируя результаты лечения 396 больных постменопаузальным остеопорозом миакальциком в течение 2 лет, указывают на повышение минеральной плотности костной ткани в позвоночнике (+1,6 %) и снижение риска переломов позвонков на 44 %.

Установлен также в ряде исследований обезболивающий эффект миакальцика, что некоторые исследователи объясняют увеличением синтеза эндорфинов в организме пациента и стимуляцией опиоидных рецепторов в центральной нервной системе. Анальгетический эффект наступает достаточно быстро (на 3–5 день лечения). Под влиянием миакальцика уменьшаются боли в костях при свежих компрессионных переломах позвоночника.

Миакальцик — синтетический кальцитонин лосося, выпускается в виде назального спрея во флаконах по 14 доз (содержание препарата в 1 дозе 50, 100 или 200 МЕ) и в растворе для инъекций (ампулы) 50 и 100 МЕ/мл.

Показания для лечения миакальциком:

- Выраженный остеопороз с болевым синдромом.
- Остеопороз у женщин в менопаузе.
- Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз.
- Остеопороз у мужчин.
- Острые боли в спине на фоне компрессионных переломов тел позвонков при остеопорозе (препарат выбора).
- Болезнь Педжета (деформирующий остеит).
- Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях.

Методики лечения остеопороза миакальциком представлены в **табл. 74.23**. В рандомизированных клинических контролируемых исследованиях установлено, что наилучшие результаты при лечении миакальциком получены при внутримышечном введении по 100 МЕ, а при интраназальном — по 200 МЕ в сутки в сочетании с препаратами кальция. По влиянию на минеральную плотность костной ткани интраназальное и внутримышечное введение в указанных дозах сопоставимы.

Лечение миакальциком интраназально в однократной суточной дозе 200 МЕ рекомендуется проводить непрерывно в течение 3–5 лет. Наряду с этим допускается также циклическое применение миакальцика в виде чередующихся 2–3 месячных терапевтических курсов с 2–3-месячными перерывами.

Таблица 74.23. Методики лечения остеопороза миакальциком

Лекарственная форма миакальцика	Лечение ОП с острыми болями в позвоночнике	Лечение ОП с хронической болью в спине	Профилактика ОП при наличии факторов риска
Инъекции	100 МЕ, п/к, в/м или в/в капельно ежедневно 2 нед., затем 100 МЕ через день 2 мес., перерыв 1 мес. Курсы по 2 мес. 4 раза в год	100 МЕ в/м через день 1 мес., потом 100 МЕ 3 раза в неделю 1-2 мес. В год 3 курса	
Интраназальный спрей	200 МЕ 1 раз в день или 400 МЕ (в 2 приема) ежедневно 2-3 мес., перерыв 2 мес. Курсы повторять 3 раза в год 3-5 лет или непрерывное лечение	200 МЕ 1 раз в день ежедневно 2-3 мес., перерыв 2 мес. Курсы повторять 3 раза в год 3-5 лет или непрерывное лечение	200 МЕ 1 раз в день или через день 2-3 мес., перерыв 2 мес. Курсы повторять 3 года

Примечание: При длительном лечении миакальциком принимать кальций 600-1200 мг/сут и витамин D 400-800 МЕ/сут.

Внутримышечное введение миакальцика применяется чаще всего у больных с сильными болями в спине (например, при переломе позвонков). В этом случае внутримышечные инъекции миакальцика являются методом выбора, так как болевой синдром в этом случае купируется значительно быстрее, чем при интраназальном способе лечения.

Возможные *побочные эффекты*:
- головокружение, головная боль;
- тошнота, очень редко рвота;
- аллергические кожные реакции;
- гриппоподобный синдром;
- артериальная гипертензия;
- ринит и раздражение слизистой оболочки полости носа при применении интраназальной формы миакальцика;
- гипокальциемия с ощущением парестезий, мышечными подергиваниями и даже судорогами (гипокальциемические симптомы наблюдаются обычно при передозировке миакальцика).

Противопоказания к лечению миакальциком:
- индивидуальная гиперчувствительность к препарату;
- беременность и период лактации;
- детский возраст (не назначают назальный спрей).

В настоящее время проходит клинические испытания таблетированная форма синтетического кальцитонина).

Заканчивая обсуждение раздела по лечению остеопороза кальцитонином, приводим фрагмент Рекомендаций Российской ассоциации по остеопорозу 2009 г., относящийся к лечению кальцитонином (в скобках приведен уровень доказательности).

1. Кальцитонин — препарат второй линии при лечении постменопаузального остеопороза с целью снижения риска переломов позвонков (В).
2. Кальцитонин может применяться как препарат второй линии для предотвращения потери МПК при лечении идиопатического остеопороза у женщин в пременопаузе (кроме беременности и лактации) (D).
3. Кальцитонин — препарат выбора у больных, имеющих острый болевой синдром на фоне компрессионных переломов тел позвонков при остеопорозе (А).
4. Лечение кальцитонином рекомендуется в дозах 200 МЕ интраназально ежедневно или 100 МЕ в/м или п/к через день (В):
 - в непрерывном режиме;
 - в прерывистом режиме (лечение 3 мес., перерыв 2–3 мес.; курсами по 10–12 дней в месяц).
5. Назначать кальцитонин следует в комбинации с альфакальцидолом (0,25–100 мкг/сут), препаратами кальция (500–1000 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут) (В).

Лечение деносумабом

Деносумаб — высокоаффинное человеческое моноклональное антитело (изотип IgG_2) к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL). Деносумаб связывает RANKL подобно остеопротегерину и предотвращает взаимодействие RANK с RANKL, снижает дифференциацию, количество, активность и жизнедеятельность остеокластов и эффективно ингибирует костную резорбцию. Характеристика RANK и RANKL представлена в **табл. 74.24**

https://t.me/medkniga

Таблица 74.24. Характеристика RANKL, RANK и OPG

Молекула	Источник синтеза, экспрессии	Эффект
Receptor Activator NF-kB Ligand (RANKL) – Лиганд рецептора-активатора NF-kB	Активированные Т-лимфоциты, синовиальные фибробласты	Образование и дифференцировка остеокластов из мононуклеарных клеток в присутствии макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ)
Receptor Activator NF-kB (RANK) – рецептор-активатор NF-kB	Предшественник остеокластов, остеобласты, дендритные клетки	«Сигнальный» рецептор,опосредующий RANKL-зависимую активацию остеокластов
Osteoprotegerin (OPG) – остеопротегерин (гликопротеин)	Экспрессируется различными тканями, в том числе костной	Ложный рецептор RANKL, конкурентно ингибирует связывание RANKL с RANK и тем самым ингибирует остеокластогенез

Деносумаб (XGEVA, Prolla) вводится подкожно 1 раз в 6 месяцев. Клиренс препарата осуществляется двумя путями: непосредственное связывание с RANKL и неспецифический катаболизм ретикуло-эндотелиальной системой. Биологическая активность препарата – 50-100%.

Деносумаб применяется для лечения постменопаузального остеопороза, а также для лечения костных метастазов при раке предстательной железы, возможно применение деносумаба при остеопорозе у мужчин.

Эффективность деносумаба подтверждена в крупномасштабных исследованиях. В ходе проспективного исследования DESIDE III (3-я фаза клинических испытаний) с участием 1189 женщин в постменопаузе у пациенток, получавших деносумаб, отмечено достоверное повышение МПК осевого скелета и лучевой кости (Keams A.E.,2008; Vega D., 2007). Доказан более выраженный эффект по сравнению с алендронатом. Наиболее крупное исследование по оценке безопасности и эффективности деносумаба в лечении постменопаузального остеопороза – FREEDOM. Деносумаб применялся у 3933 пациенток в течение 3 лет в дозе 60 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев.

За 3 года деносумаб снизил риск переломов позвонков на 68%, невертебральных переломов – на 40% по сравнению с группой плацебо. Лечение деносумабом в течение 36 месяцев сопровождалось увеличением МПК поясничного отдела позвоночника на 9.2%, бедренной кости – на 6%. На фоне лечения деносумабом отмечено снижение уровня маркеров костной резорбции на 86% через 1 месяц после инъекции, на 72% через 6 месяцев (перед второй инъекцией). Деносумаб имеет благоприятный профиль безопасности, лечение может продолжаться долго.

В феврале 2009 г. деносумаб одобрен FDA США для лечения постменопаузального остеопороза, профилактики и лечения костных потерь после гормональной аблационной терапии при раке предстательной или молочной железы.

Препараты, стимулирующие костеобразование

Лечение остеопороза паратгормоном

В настоящее время установлено, что паратиреоидный гормон не только участвует в регуляции кальциево-фосфорного обмена (в частности, стимулирует вымывание кальция из костей и повышает уровень кальция в крови), но в малых дозах оказывает явное анаболическое действие на кость.

В Европейском руководстве по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постклимактерическом периоде (2008) указывается, что дробное введение паратгормона приводит к повышению активности остеобластов и их количества, что в свою очередь повышает массу костной ткани, улучшает архитектонику кости как в губчатом, так и в кортикальном слоях.

Изучалось несколько медицинских препаратов на основе паратгормона. Однако в клинической практике применяется лишь один наиболее изученный препарат, полученный на основе паратгормона – рекомбинантный фрагмент паратиреоидного гормона – терипаратид.

Терипаратид – N-терминальный фрагмент (1–34 аминокислотные последовательности) ПТГ человека.

Механизм действия – стимуляция преимущественно костеобразования за счет увеличения

количества и активности остеобластов (костная резорбция не увеличивается).

Форма выпуска: препарат Форстео в виде шприца-ручки 750 мкг (3 мл).

Назначается ежедневно по 20 мкг подкожно.

Возможны *побочные эффекты* (редко): судороги в ногах, тошнота, головная боль, ортостатическая гипотензия.

Исследования эффективности лечения терипаратидом:

- Терипаратид эффективно повышает МПКТ при остеопорозе у женщин с эндометриозом в преклимактерическом периоде, в постменопаузальный период, у мужчин и женщин с глюкокортикоидиндуцированным остеопорозом (Cosman, Lindsay, 2004).
- Терипаратид избирательно стимулирует остеобласты на трабекулярном, эндокортикальном и периостальном участках костной ткани (доказано с помощью биопсии и изучения показателей костного метаболизма) (Dempster, Cosman, Kurland и соавт., 2001).
- Многоцентровое исследование женщин с постменопаузальным остеопорозом показало, что терипаратид через 18 месяцев применения в дозе 20 мкг вызывал увеличение МПКТ в позвоночнике на 9,7 %, в бедре — на 2,6 %, уменьшал риск переломов позвоночника на 65 %, внепозвоночных переломов — на 53 %. Положительная реакция на лечение получена у 96 % женщин (Meer, Amaud, Zanchetta, 2001).

Показания к лечению терипаратидом:

- Высокий риск переломов (Т-критерий — 3,0 и ниже, уже имеющиеся переломы, возраст старше 70 лет).
- Уменьшающаяся МПКТ или возникновение переломов на фоне других средств для лечения остеопороза.
- Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз.
- Непереносимость бисфосфонатов.

Длительность лечения терипаратидом с доказанной эффективностью и безопасностью составляет 2 года. Более длительное применение препарата не изучено.

Black и соавт. (2003), Finkelstein и соавт. (2003) показали, что комбинированная терапия терипаратидом и алендронатом не имела преимуществ по сравнению с изолированным назначением препаратов при лечении остеопороза, и также нет преимуществ при назначении вначале алендроната, а затем терипаратида.

Существует точка зрения, что предпочтительнее после диагностики остеопороза вначале назначить терипаратид, а затем после курса лечения терипаратидом назначить антирезорбтивный препарат, что позволит сохранить клинический эффект терипаратида.

Противопоказания к терипаратиду: гиперкальциемия, мочекаменная болезнь, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, злокачественные опухоли скелета или костные метастазы, тяжелые нарушения функции почек.

Ниже приведены заключение и рекомендации по терипаратиду Российской ассоциации по остеопорозу (2009, в скобках — уровень доказательности).

1. Терипаратид увеличивает МПК позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей, уменьшает риск переломов тел позвонков и периферических костей у женщин с постменопаузальным остеопорозом (А).
2. Инъекции терипаратида снижают риск развития болевого синдрома в спине.
3. Эффект сохраняется в течение 30 месяцев после отмены препарата (А).
4. Использование бисфосфонатов (алендроната) после лечения терипаратидом (последовательная схема терапии) приводит к достоверному дальнейшему увеличению МПК у женщин в постменопаузе (В).
5. Терипаратид — препарат первой линии для лечения тяжелых форм остеопороза у женщин в постменопаузе (А).

В настоящее время проходит 3-ю фазу клинических испытаний новый препарат паратгормона РТН1−84 (*преос*).

Другие препараты, стимулирующие костеобразование

К препаратам, стимулирующим костеобразование, относятся также соматотропный гормон, анаболические стероиды, андрогены, фториды.

У лиц пожилого возраста часто наблюдаются проявления дефицита соматотропного гормона. Учитывая своеобразное анаболическое действие соматотропина на кость, представляется логичным и интересным проводить лечение остеопороза соматотропным гормоном. Но такие исследования отсутствуют. Кроме того, такое лечение является чрезвычайно дорогим.

Определенным положительным влиянием на костную ткань обладают **анаболические стероидные препараты**, однако этот эффект сравнительно невелик, мало изучен. Препараты обладают рядом побочных эффектов (в частности, способны вызывать холестаз). В настоящее время анаболические стероидные препараты для лечения остеопороза практически не применяются.

Андрогены стимулируют образование костной

https://t.me/medknigi

ткани, усиливают пролиферацию остеобластов, синтез коллагена III типа, секрецию факторов роста (они в свою очередь стимулируют синтез костной ткани). Лечение андрогенами является актуальным у мужчин с гипогонадизмом и возрастным андрогенным дефицитом, приводит к увеличению минеральной плотности костной ткани, положительной динамике Т-критерия. О возрастном андрогенном дефиците см. соответствующую главу в томе «Лечение заболеваний эндокринной системы».

Соли фтора. Известно, что ионы фтора стимулируют пролиферацию остеобластов и процесс костеобразования. Кроме того, фториды оказывают бактерицидное действие в отношении кариесогенной флоры и таким образом предупреждают кариес. Ранее фторид натрия в виде препарата оссин применялся для лечения постменопаузального остеопороза. Однако клинические исследования, в частности, исследование FAVOS (1998) поставили под сомнение целесообразность применения оссина (карберона, натрия фторида) для лечения остеопороза в связи с сомнительной эффективностью препарата. Было доказано также, что оссин не снижает риск развития переломов костей и обладает выраженными побочными эффектами (диспепсические явления, миалгии, оссалгии, общая слабость, аллергические реакции, в редких случаях — развитие остеосклероза). В настоящее время фторид натрия (оссин, карберон) практически не применяется для лечения остеопороза и не обсуждается во втором издании клинических рекомендаций «Остеопороз» (2009) Российской ассоциации по остеопорозу.

Препараты многопланового действия в лечении остеопороза

Стронция ранелат

Стронция ранелат (бивалос) в настоящее время признается по сути единственным изученным с позиций доказательной медицины патогенетическим препаратом, влияющим как на костеобразование (стимулирует), так и на резорбцию костной ткани (ингибирует).

Стронция ранелат (бивалос) — синтетический препарат, содержащий 2 атома стабильного стронция и органическую основу (ранеловая кислота), которая обеспечивает абсорбцию эффективной дозы препарата в желудочно-кишечном тракте и хорошую его переносимость.

Механизм антиостеопоротического действия стронция ранелата:

- стимуляция остеобластов, активация остеогенеза;
- торможение, ингибирование остеокластов и процессов резорбции костной ткани;
- воздействие на кальцийчувствительные рецепторы и нормализация взаимоотношений в системе остеопротегерин/рецептор-активатор ядерного фактора кВ (лиганд рецептора-активатора ядерного фактора кВ), что нормализует взаимоотношения между остеобластом и остеокластом.

Под влиянием стронция ранелата увеличивается минеральная плотность костной ткани и снижается риск переломов костей, что установлено в исследованиях SOTI и TROPOS.

В исследовании SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) через 3 года лечения стронция ранелатом пациенток с постменопаузальным остеопорозом прирост минеральной плотности костей составил в поясничном отделе позвоночника 12,7 %, в шейке бедра 7,2 %, что было достоверно выше по сравнению с группой плацебо. Относительный риск новых переломов позвоночника снизился за 3 года лечения стронция ранелатом на 41 % (Meunier и соавт., 2008).

В исследовании TROPOS (Treatment of Periferal Osteoporosis) установлено, что применение стронция ранелата в течение 3 лет в суточной дозе 2,0 г у женщин с постменопаузальным остеопорозом в возрасте старше 74 лет снизило риск внепозвоночных переломов на 16 %, а риск переломов бедра на 36 % по сравнению с группой плацебо (Reginster и соавт., 2006).

В настоящее время доказана как ранняя, так и 5-летняя способность стронция ранелата предотвращать переломы костей. Женщины в постменопаузе могут применять бивалос длительное время. В течение 5 лет лечения бивалосом риск переломов позвонков снижается на 24%, других костей — на 15% (Reginster J.Y. и соавт., 2007). В подгруппе больных с низкими значениями МПК позвоночника и бедра риск переломов бедра в течение 5 лет снизился на 43%. Результаты длительного лечения бивалосом (более 5 лет) также подтвердили его эффективность у пациентов пожилого и старческого возраста, которые относятся к группе высокого риска переломов (Seeman E. и соавт., 2006). В расширенной фазе исследований SOTI и TROPOS доказано, что эффективность бивалоса стойко поддерживается в течение 8 лет терапии. Ни в одном другом исследовании не продемонстрировано, что какой-либо другой препарат является столь эффективным в профилактике переломов бедренной кости в течение такого длительного времени.

https://t.me/medknigi

Таблица 74.25. Механизм действия остеогенона

Анаболический эффект	Антикатаболический эффект
• ↑ пролиферация, активность остеобластов, синтез коллагена	• ↓ предшественники остеокластов
• ↑ ТФР-β, ИПФР-I, II	• ↓ эффект ПТГ
• ↑ синтез остеокальцина	• ↓ выведение Ca из организма
• ↑ кристаллизация костной ткани	
• ↑ минерализация костей, формирование гидроксилапатита	

Примечания: ↑ – стимулирует, ↓ – угнетает, ТФР-[b] – трансформирующий фактор роста [b], ИПФР-I, II – инсулиноподобные факторы роста I и II.

Р. Риззоли и соавт. (2009) установили, что стронция ранелат эффективнее алендроната в улучшении микроструктуры кортикального слоя дистального отдела большеберцовой кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом.

Стронция ранелат (бивалос) выпускается в пакетиках (саше) по 2,0 г и принимается внутрь по 1 пакетику после растворения в воде 1 раз в сутки перед сном или вечером через 2 часа после ужина.

После приема стронция ранелата можно, в отличие от бисфосфонатов, находиться в горизонтальном положении.

Переносимость препарата хорошая, однако возможны следующие побочные эффекты:

- диспепсические явления (тошнота, иногда изжога, несильные боли в животе);
- диарея;
- головная боль;
- кожные аллергические реакции.

Указанные побочные эффекты непостоянные, не резко выражены и обычно проходят спонтанно.

Подводя итог обсуждению стронция ранелата, следует отметить, что этот препарат:

- достоверно увеличивает минеральную плотность костной ткани позвонков и шейки бедра и уменьшает риск переломов тел позвонков и периферических переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом;
- является препаратом первой линии для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе.

Длительность лечения стронция ранелатом составляет 3–5 лет. На фоне лечения стронция ранелатом надо назначать препараты кальция и витамина D. Показано положительное влияние бивалоса на структуру хряща и симптоматику гонартроза (Reginster J.Y., 2012).

Лечение остеопороза остеогеноном

Оссеин-гидроксилапатитный комплекс (остеогенон) является препаратом двунаправленного действия, так как оказывает на костную ткань двойное влияние — анаболическое (активация остеобластов) и антикатаболическое (антирезорбтивное) — торможение активности остеокластов.

Оссеин–гидроксилапатитный комплекс — это экстракт костей животных, выпускается в таблетках по 830 мг и состоит из органического (оссеин) и неорганического (гидроксилапатит) компонентов.

Оссеин (основной органический компонент) содержит коллагеновые белки I типа и неколлагеновые компоненты (β-трансформирующий фактор роста, инсулиноподобные факторы роста) и костноспецифический белок остеокальцин.

Роль факторов роста очень велика. β-трансформирующий фактор роста стимулирует рост, дифференцировку остеобластов и их активность, а также увеличивает синтез коллагена I типа, протеогликана. Кроме того, β-трансформирующий фактор роста замедляет развитие предшественников остеокластов и ингибирует синтез деструктивных ферментов, разрушающих кость.

β-Трансформирующий фактор роста, содержащийся в остеогеноне, устойчив к ферментам желудочно-кишечного тракта, после абсорбции из кишечника поступает в кровоток и далее в кость в неразрушенном виде.

В состав оссеина входят также инсулиноподобные факторы роста, которые активно стимулируют образование и активность остеобластов, синтез коллагена и остеокальцина.

Остеокальцин — важный компонент остеогенона, синтезируется остеобластами, является маркером образования костной ткани, принимает участие в формировании кристаллов гидроксиапатита и минерализации коллагена.

Неорганический компонент оссеин-гидроксилапатитного комплекса (остеогенона) — это гидроксилапатит, содержащий кальций и фосфор в соотношении 2 : 1.

В 1 таблетке остеогенона 830 мг содержится:

https://t.me/medknigi

- оссеина 291 мг,
- гидроксилапатита 444 мг, в т. ч. кальция 178 мг, фосфора 82 мг.

Механизм действия остеогенона при остеопорозе показан в **табл. 74.25**.

Как видно из таблицы, оссеин-гидроксилапатитный комплекс (остеогенон) проявляет анаболическое и антирезорбтивное действие на костную ткань.

Имеются исследования, посвященные изучению клинической эффективности остеогенона при остеопорозе.

Epstein и соавт. (1982) в открытом клиническом исследовании показали, что лечение остеогеноном женщин с постменопаузальным остеопорозом и первичным билиарным циррозом печени на фоне приема витамина D способствовало приросту костной ткани на 6 %.

Dombacher, Ruegsegger (1987) проанализировали результаты сравнительных рандомизированных исследований у 52 женщин с постменопаузальным остеопорозом и показали, что у женщин, получавших остеогенон в течение 2 лет, наблюдалась стабилизация минеральной плотности костной ткани за счет сокращения потерь трабекулярной кости.

В ряде других исследований также доказана способность остеогенона предотвращать потерю костной массы у женщин в постменопаузальном периоде (Ruegsegger, Keller, Dombacher, 1995; Stepan и соавт., 1989; Castello-Branco и соавт., 1999), а также установлено, что комбинированная терапия остеогеноном и заместительная гормональная терапия более эффективна и предпочтительна, чем монотерапия остеогеноном или заместительная гормональная терапия (Castello-Branco и соавт., 1999, Fernandez Poreja и соавт., 1999).

Большое практическое значение имеют доказанные свойства остеогенона уменьшать болевой синдром при переломах и способствовать быстрейшему срастанию костей, формированию костной мозоли (С. С. Родионова и соавт., 2001; А. В. Калашников, 2001; Н. А. Корж и соавт., 2003).

Имеются также данные о положительных результатах применения остеогенона при сколиозах, юношеских кифозах, ювенильном остеохондрозе позвоночника, а также при лечении псориатического артрита (Н. В. Шабашова, 2001).

У больных псориатическим артритом на фоне применения остеогенона значительно уменьшался болевой синдром, нормализовалось содержание в крови остеокальцина и провоспалительных цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли-α.

Методика применения остеогенона:

- При системном остеопорозе — 2–4 таблетки 2 раза в день, длительность лечения от 6 до 12 месяцев; возможно комбинирование с другими препаратами — бисфосфонатами, кальцитонином, эстрогенами, витамином D.
- Для ускорения консолидации переломов костей — по 2 таблетки 2 раза в день в течение 3 мес.
- При эндопротезировании суставов — 1–2 таблетки в день 3 месяца и до 3 месяца после операции.

Остеогенон может использоваться у беременных женщин с риском развития остеопороза, а также как альтернатива препаратам кальция у женщин в постменопаузе. Препарат может также быть рекомендован при несовершенном остеогенезе, болезни Педжета.

Переносимость остеогенона хорошая, побочных эффектов практически не наблюдается. В редких случаях описано ощущение жжения в области сердца, не резко выраженная диарея, аллергические кожные реакции.

Противопоказания к лечению остеогеноном:

- гиперкальциемия,
- выраженная гиперкальциурия.

Заканчивая обсуждение остеогенона, следует отметить, что в современных руководствах и рекомендациях остеогенон не рассматривается как препарат для лечения остеопороза, а упоминается как источник кальция. Возможно, это обусловлено тем, что в литературе практически отсутствуют исследования по способности остеогенона уменьшать риск развития переломов в постменопаузальном периоде.

Мы сочли возможным обсудить остеогенон в главе «Лечение остеопороза», исходя из следующих соображений:

- остеогенон может быть рекомендован при остеопении любого генеза с целью профилактики прогрессирования костных изменений;
- остеогенон может быть добавлен к любому антиостеопоротическому препарату;
- остеогенон может быть рекомендован для лечения остеопороза у детей (в частности, ювенильного остеопороза), в то время как другие патогенетические средства лечения остеопороза в детском возрасте не применяются;
- остеогенон может быть рекомендован при остеопорозе у мужчин и у женщин при непереносимости других антиостеопоротических препаратов.

Лечение остеопороза иприфлавоном

Иприфлавон (остеохин) — препарат, который является производным природных изофлавоноидов

(препарат растительного происхождения). Выпускается в таблетках по 200 мг.

Назначается внутрь по 200 мг 3 раза в день после еды в течение 3—12 месяцев даже до 3 лет (следует одновременно принимать препараты кальция и витамин D).

Точный механизм действия иприфлавона (остеохина) не известен. Известно, что препарат обладает антирезорбтивным действием на костную ткань (ингибирует активность и функцию преостеокластов и остеокластов, снижает синтез провоспалительных простагландинов и цитокинов) и стимулирует процесс костеобразования (способствует активной дифференциации стромальных клеток костного мозга в остеобласты, увеличивает количество и активность остеобластов, а также синтез остеокальцина и коллагена).

Лечение иприфлавоном (остеохином) можно сочетать с лечением кальцитонином, гормональной заместительной терапией.

Переносимость препарата хорошая. Однако возможны следующие побочные реакции:

- диспепсические явления (тошнота, рвота), боли в эпигастрии, диарея;
- головная боль, головокружение, общая слабость;
- аллергические реакции;
- в единичных случаях — анемия, лейкопения, повышение уровня аминотрансфераз в крови, азотемия.

Противопоказания к назначению иприфлавона:

- индивидуальная гиперчувствительность;
- обострение язвы желудка или двенадцатиперстной кишки;
- наличие анемии, лейкопении;
- выраженное нарушение функции печени и почек;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст.

Следует отметить, что детального изучения эффективности иприфлавона при остеопорозе с позиций доказательной медицины практически не проводилось, широкого применения он не получил. В современных руководствах и рекомендациях по остеопорозу иприфлавон не обсуждается.

По данным Н. В. Дедух и соавт. (1997), лечение иприфлавоном в течение 1 года повышает минеральную плотность костей от 10 до 18 %.

Тиазидные диуретики

При лечении артериальной гипертензии тиазидными диуретиками было обнаружено их влияние на обмен кальция. Первые сообщения о способности тиазидовых диуретиков снижать экскрецию кальция и повышать его содержание в крови появились в 70-е годы XX века. Установлено, что под влиянием тиазидных диуретиков усиливается реабсорбция кальция в дистальном отделе нефрона. Этот эффект не связан с действием паратгормона, потому что сохраняется и после удаления паращитовидных желез. Обнаружение кальцийсберегающих свойств тиазидных диуретиков послужило поводом для изучения возможности применения тиазидных диуретиков для профилактики и лечения остеопороза.

Влияние тиазидных диуретиков на частоту переломов зависит от длительности их применения. По данным Роттердамского исследования, включившего 7891 человека в возрасте 55 лет и старше, статистически достоверное снижение вероятности перелома шейки бедра на 54 % отмечено у лиц, принимавших тиазиды в течение срока более 1 года. Зависимости от дозы тиазидного диуретика выявлено не было. Протективный эффект тиазидов исчезал в течение 4 месяцев после окончания их приема. Механизм благоприятного влияния тиазидных диуретиков на минеральную плотность костей окончательно не известен. Конечно, имеет значение уменьшение почечной экскреции кальция, нормализация уровня кальция в крови. Определенную роль играют также более низкие уровни паратгормона и 1,25-дигидрокси-витамина D. Благоприятное влияние гипотиазида при остеопорозе проявляется уменьшением резорбции костей, что подтверждается снижением экскреции с мочой гидроксипролина — маркера костной резорбции (А. А. Кириченко, 2005).

Вместе с тем следует отметить, что назначение тиазидов лишь с целью лечения остеопороза распространения не получило, тем более что длительный прием препарата вызывает ряд отрицательных метаболических эффектов: гипокалиемию, гиперурикемию, дислипидемию, нарушение толерантности к углеводам, а также эректильную дисфункцию. Однако помнить о кальцийсберегающем эффекте тиазидных диуретиков и их способности угнетать резорбцию костной ткани следует при выборе гипотензивного препарата у больного артериальной гипертензией в сочетании с остеопорозом.

Лечебная физкультура и массаж в лечении остеопороза

Лечебная физкультура является важнейшим разделом в лечебной программе остеопороза.

https://t.me/medknigi

Физическая активность положительно влияет на процессы костного ремоделирования, предотвращает или значительно уменьшает потерю костной массы, способствует действию антиостеопоротических препаратов, укрепляет мускулатуру, повышает адаптивные возможности дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

Однако следует учесть, что лечебная физкультура должна проводиться с учетом индивидуальных особенностей пациента (выраженность и стадия остеопороза, наличие переломов в анамнезе, сопутствующие заболевания, состояние сердечно-сосудистой системы, физические возможности, возраст больного). Необходимо соблюдать принцип «ЛФК без боли», в противном случае появляется нежелание пациента продолжать занятия далее, кроме того, создается опасность формирования болевых мышечных контрактур. Занятия лечебной физкультурой должны проводиться под наблюдением опытного инструктора с постепенным усилением нагрузок.

В начале лечения, когда сохраняется и значительно беспокоит болевой синдром, больному назначается только дыхательная гимнастика. По мере стихания болевого синдрома включаются изометрические упражнения.

Физические упражнения для укрепления мышц спины, брюшного пресса, нижних конечностей с дозированной нагрузкой, а также плавание назначаются обычно на фоне 2–4 месяцев от начала лекарственной терапии. Вначале интенсивность упражнений невелика, увеличивать ее можно не ранее 10–12 месяцев от начала патогенетической медикаментозной терапии остеопороза, так как к этому времени начнет значимо сказываться положительное влияние лекарственных антиостеопоротических препаратов на костную ткань.

В комплекс физических упражнений обязательно должны быть включены упражнения для укрепления мышц спины и живота, что способствует выпрямлению позвоночника.

Лечебная физкультура должна проводиться постоянно, даже после наступления клинического улучшения на фоне комплексной терапии.

Приводим *комплекс силовых упражнений для лечения и профилактики остеопороза*, рекомендуемый В. В. Поворознюком и соавт. (2002).

1. Исходное положение (И. П.) — лежа на животе, руки вдоль туловища. Приподнять голову и плечи от пола, задержаться в этом положении до 3–5 сек. Вернуться в И. П. Отдых 5–7 сек.
2. И. П. — лежа на животе, руки вдоль туловища. Приподнять ноги от пола, задержаться в этом положении до 3–5 сек. Вернуться в И. П. Отдых 5–7 сек.
3. И. П. — сидя, прислонившись к спинке стула. Ноги установить на ширине плеч. В руки взять гантели или диски весом 0,5 кг или пластиковые (0,5 л) бутылки, наполненные водой. Локти упираются в туловище. Поочередно сгибать и разгибать руки в локтевых суставах.
4. И. П. — сидя, прислонившись к спинке стула. В руках — гантель, диск весом 0,5 кг или пластиковая 0,5 л бутылка, наполненная водой. Взять отягощение руками и расположить его позади головы. Стараться держать руки позади головы. Поднять вес, выпрямляя руки. Опустить вес аккуратно и медленно.
5. И. П. стоя. Гантели или диски весом 0,5 кг или пластиковые 0,5 л бутылки, наполненные водой в разогнутых руках по бокам тела. Делается шаг правой ногой вперед, корпус медленно опускается вниз, насколько это возможно. Спина прямая. Вернуться в И. П.

Для снижения риска падений не использовать дома скользящие половики, избегать плохо освещенных мест и скользких поверхностей; носить обувь, хорошо фиксирующую ногу и имеющую хорошее сцепление с поверхностью, избегать ненужного использования психотропных лекарств, многие из которых вызывают головокружение.

Массаж при остеопорозе должен проводиться чрезвычайно осторожно и обязательно только очень опытным специалистом.

Обычно к массажу приступают через 4–6 месяцев от начала лечения патогенетическими антиостеопоротическими средствами.

На первом этапе массаж ограничивается приемами поглаживания и растирания позвоночника, мышц верхних и нижних конечностей. Приемы разминания и поколачивания могут очень осторожно и бережно включаться только на последующих этапах с учетом выраженности остеопороза и риска переломов.

Больному с остеопорозом категорически запрещается мануальная терапия в связи с высокой опасностью переломов позвоночника.

Физиотерапевтическое лечение

В комплексном лечении остеопороза физиотерапевтические методы играют определенную положительную, хотя и не ведущую роль. Рекомендуются физиотерапевтические методики, способствующие купированию болевого синдрома и стимулирующие мышечную систему. Наиболее часто с этой целью применяются:

- лекарственный электрофорез с растворами новокаина, кальция хлорида, пелоидином, гумизолем;

https://t.me/medknigi

- воздействие переменным магнитным полем (интенсивность 20 мТл, частота 50 Гц);
- низкоинтенсивное лазерное облучение;
- грязелечение;
- бальнеотерапия: хлоридно-натриевые ванны, рапные ванны, радоновые, скипидарные, йодобромные ванны.

Физиотерапевтическое лечение назначается дифференцированно с учетом возраста пациента, сопутствующих заболеваний, состояния сердечно-сосудистой системы и возможных противопоказаний.

Мониторирование и контроль эффективности лечения остеопороза

Мониторирование эффективности лечения остеопороза имеет очень большое значение. Общепринятой методики не существует. Основные принципы мониторирования и контроля эффективности можно представить следующим образом:

- *контрольные врачебные осмотры* производить 1 раз в 3–4 месяца, осмотры может производить врач-терапевт, компетентный в проблеме остеопороза, или ревматолог, периодически (1 раз в 6 месяцев) целесообразно консультировать больного у эндокринолога. Если пациент страдает остеопорозом, обусловленным эндокринологическим заболеванием, вести больного должен врач-эндокринолог. Во время врачебного клинического осмотра выясняется приверженность больного к лечению, переносимость и возможные побочные эффекты назначенного лечения, а также оценивается клиническая эффективность проводимой терапии (устранение или уменьшение интенсивности двигательной активности); во время врачебного осмотра решаются также вопросы продолжения, отмены или замены проводимой медикаментозной терапии;
- *исследование биохимических показателей костного метаболизма* (активность щелочной фосфатазы, уровень в крови остеокальцина, N- и С-телопептидов — NTX и СТХ и других — см. выше раздел «Лабораторные методы диагностики») — 1 раз в 4 месяца (это позволяет судить об эффективности проводимого лечения);
- *исследование биохимических показателей крови, отражающих функцию печени и почек* (определение содержания в крови билирубина, аминотрансфераз, гамма-глютамилтрансферазы, общего белка и белковых фракций, протромбина, мочевины, креатинина) — 2 раза в год;
- *костная денситометрия* — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия 1 раз в год для поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра; при отсутствии этого метода можно пользоваться ультразвуковой денситометрией (она доступна и безвредна, ее можно выполнять 2 раза в год); костная ден-

Таблица 74.26. Противопереломная эффективность наиболее часто применяемых методов лечения постменопаузального остеопороза согласно Европейскому руководству по диагностике и контролю над остеопорозом у женщин в постклимактерическом периоде (2008)

Препарат	Влияние на риск перелома позвоночника		Влияние на риск непозвоночных переломов	
	Остеопороз	Тяжелый остеопороз	Остеопороз	Тяжелый остеопороз
Алендронат	+	+	НД	+ (в т.ч. ТС)
Ризендронат	+	+	НД	+ (в т.ч. ТС)
Ибандронат	НД	+	НД	+b
Золедроновая кислота	+	+	НД	НД(+)с
Гормонозаместительная терапия	+	+	+	+
Ралоксифен	+	+	НД	НД
Терипаратид и паратгормон	НД	+	НД	+
Стронция ранелат	+	+	+	+ (в т.ч. ТС)

Примечания: НД – не имеется доказательств, + - эффективный препарат, а – женщины с предшествовавшими переломами позвоночника, b – только в подгруппах пациенток (анализ последствий), с – смешанная группа с преобладанием переломов позвоночника или без них, ТС – тазобедренный сустав.

ситометрия — наиболее эффективный метод оценки проводимого лечения.

В Европейском руководстве по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постклимактерическом периоде (2008) указывается, что наиболее часто используемыми в Европе медикаментами для лечения остеопороза являются ралоксифен, бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, ризедронат), препараты паратиреоидного гормона, стронция ранелат. Все эти препараты продемонстрировали снижение риска переломов позвоночника, некоторые — снижение риска переломов других локализаций, в том числе переломов шейки бедра. В **табл. 74.26** представлена «противопереломная» эффективность наиболее часто используемых препаратов для лечения постменопаузального остеопороза.

Особенности лечения остеопороза у мужчин

Остеопороз у мужчин имеет некоторые патогенетические особенности по сравнению с женщинами. К ним относятся:

- анатомические особенности костной ткани (размер костей и общая костная масса больше по сравнению с женщинами);
- меньшие потери костной ткани с возрастом у мужчин по сравнению с женщинами;
- более выраженная устойчивость периферических костей к переломам у мужчин по сравнению с женщинами и, следовательно, более низкая распространенность переломов;
- появление переломов у мужчин в среднем на 10 лет позже по сравнению с женщинами;
- медленное и постепенное снижение тестостерона у мужчин по сравнению с быстрым снижением эстрогенов у женщин после наступления менопаузы;
- выраженное повышение костной резорбции в более позднем возрасте у мужчин (обычно после 65 лет) по сравнению с женщинами (после менопаузы) и более позднее развитие остеопороза у мужчин по сравнению с женщинами;
- естественно, значительная роль дефицита андрогенов в развитии остеопороза (у женщин наибольшую роль играет дефицит эстрогенов в развитии постменопаузального остеопороза). Влияние андрогенов на метаболизм костной ткани заключается в следующем: подавляют костную резорбцию, замедляют скорость апоптоза остеобластов и остеокластов, стимулируют пролиферацию остеобластов, стимулируют периостальный рост костей;
- более высокая частота вторичного остеопороза (у 30–60 % мужчин) по сравнению с женщинами;
- более частая роль курения и злоупотребления алкоголем в развитии остеопороза по сравнению с женщинами.

A. A. Khan, A. B. Holsam и соавт. (2007) выделяют следующие ***факторы риска переломов у мужчин***:

- предшествующие переломы после 40 лет;
- особенно компрессионные переломы позвонков;
- прием глюкокортикоидов более 3 месяцев;
- возраст старше 65 лет;
- болезни или состояния, ассоциирующиеся с низкой МПК;
- наследственность (переломы у родителей);
- злоупотребление алкоголем;
- первичный или вторичный гипогонадизм;
- низкая масса тела (ИМТ< 20 кг/м^2);
- курение;
- лечение аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона опухоли простаты.

Особенно высокий риск переломов имеют мужчины:

- старше 65 лет и с Т-критерием −2,5 и менее (в любой области измерения);
- старше 50 лет с переломами периферических костей при низком уровне травмы или с переломами позвонков и Т-критерием −1,5 и менее;
- любого возраста с глюкокортикоидным остеопорозом или с клиникой гипогонадизма и Т-критерием -1,5 и менее;
- от 40 до 50 лет с предшествующими переломами при низком уровне травмы и значениями Z-критерия ниже -2.

В диагностике остеопороза у мужчин учитываются клинические проявления остеопороза, перенесенные ранее переломы и обстоятельства их развития, наличие факторов риска остеопороза, в том числе вторичного, данные измерения минеральной плотности костной ткани (прежде всего на основании двухэнергетической абсорбциометрии центрального скелета — позвоночника и проксимального отдела бедренных костей). Ниже приведены рекомендации по диагностике остеопороза у мужчин Российской ассоциации по остеопорозу (2009, в скобках — уровень доказательности).

1. Наличие у мужчин факторов риска остеопороза и ассоциированных с ним переломов следует учитывать при постановке диагноза остеопороза (А).

https://t.me/medknigi

2. У мужчин 50 лет и старше диагноз остеопороза устанавливается по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии при Т-критерии ниже -2,5 СО, а при наличии факторов риска (переломов при низком уровне травмы, клиники гипогонадизма, приеме глюкокортикоидов) при Т-критерии ниже -1,5 СО (В).
3. У мужчин моложе 50 лет диагноз остеопороза устанавливается по Z-критерию при его значении ниже -2,0 и не может устанавливаться только на основании данных МПК (В).

При диагностике остеопороза принимаются, конечно, во внимание данные рентгенографии, однако следует учесть, что деформации позвонков, выявляемые на рентгенограммах позвоночника, могут быть следствием как остеопороза, так и травм или даже чрезмерных физических нагрузок. При выявлении деформаций позвонков у мужчин рекомендуется подтверждение диагноза остеопороза с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Учитывая, что оценка минеральной плотности костной ткани чрезвычайно важна для своевременной диагностики остеопороза, целесообразно привести показания для этого метода исследования (Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry — официальная позиция Международного общества по денситометрии, 2007 г.):

- мужчины в возрасте 70 лет и старше;
- мужчины моложе 70 лет с клиническими факторами риска переломов (они изложены выше);
- мужчины любого возраста в следующих ситуациях:
 а) с переломами костей в анамнезе вследствие минимальной травмы;
 б) с заболеваниями, влияющими на метаболизм кальция в костной ткани;
 в) принимающие лекарственные средства, влияющие на обмен кальция в костной ткани;
 г) для оценки эффективности антирезорбционной терапии.

Большую роль в диагностике остеопороза, особенно его вторичных форм, играют лабораторные методы исследования. Наряду с вышеуказанными лабораторными методами диагностики остеопороза (определение маркеров костеобразования и костной резорбции), обязательно необходимо изучать следующие показатели: общий анализ крови и мочи, содержание в крови кальция, общего белка и белковых фракций, активность аминотрансфераз, уровень креатинина в сыворотке крови и его клиренс, активность щелочной фосфатазы, содержание в крови тиреотропного гормона, свободного тироксина, тестостерона (общего и свободного), кортизола, адренокортикотропного гормона, пролактина.

Следует отметить, что большую роль среди причин вторичного остеопороза у мужчин играют возрастной андрогенный дефицит и другие формы гипогонадизма. Подробно о гипогонадизме у мужчин, в том числе возрастном андрогенном дефиците см. в соответствующих главах тома «Лечение эндокринных заболеваний». Здесь лишь отметим, что под возрастным андрогенным дефицитом понимают клинико-биохимический синдром у мужчин, обусловленный возрастным снижением содержания в крови тестостерона. Одним из основных клинических проявлений возрастного андрогенного дефицита («мужского климакса») является развитие остеопороза. Наиболее высокий уровень тестостерона в крови мужчины наблюдается в возрасте 25—30 лет, затем он начинает прогрессивно снижаться, в среднем на 1,6 % в год (общий тестостерон), на 2,8 % в год (свободный тестостерон), при этом на 1,3 % в год возрастает уровень глобулина, связывающего половые гормоны, что, конечно, ведет к снижению биологически активной свободной фракции тестостерона (данные Массачусетского проспективного исследования, Feldman и соавт., 1994). Распространенность возрастного андрогенного дефицита колеблется, по данным разных авторов, у мужчин старше 30 лет от 7 до 30 % (И. И. Дедов, С. Ю. Калинченко, 2006). Естественно, что процент мужчин с возрастным андрогенным дефицитом увеличивается по мере увеличения возраста мужчины.

Существует множество причин первичного и вторичного гипогонадизма у мужчин, способствующего развитию у них остеопороза (см. том «Лечение эндокринных заболеваний»).

Основные показатели гормонального статуса, используемые для диагностики гипогонадизма у мужчин, представлены в **табл. 74.27**.

Основные принципы и методы лечения остеопороза у мужчин

В настоящее время определены группы мужчин с высоким риском остеопороза, которым следует обязательно проводить лечение:

- возраст 65 лет и старше с Т-критерием -2,5 и менее (в любой области измерения);
- возраст 50 лет и старше с переломами периферических костей при низком уровне травмы или с переломами позвонков и Т-критерием -1,5 и менее;

Таблица 74.27. Основные лабораторные показатели, отражающие гормональный статус мужчины и применяющиеся для диагностики гипогонадизма у мужчин

Гормоны, определяемые в крови	Нормальные значения	Первичный гипогонадизм	Вторичный гипогонадизм
Тестостерон общий	12-30 ммоль/л, 3,46-8,5 нг/мл	снижен	снижен
Тестостерон свободный	174-900 пкмоль/л, 1-3,5 нмоль/л, 60-132 пг/мл	снижен	снижен
Лютеотропный (лютеинизирующий) гормон	2-10 МЕ/мл	норма или повышен	снижен
Фолликулостимулирующий гормон	1-7 МЕ/мл	норма или повышен	снижен

- мужчины любого возраста с глюкокортикоидным остеопорозом и Т-критерием -1,5 и менее;
- мужчины любого возраста с клиникой гипогонадизма и Т-критерием -1,5 и менее;
- возраст от 40 до 50 лет с предшествующими переломами при низком уровне травмы и значениями Т-критерия ниже -2,0;
- мужчины с идиопатическим остеопорозом в возрасте моложе 50 лет, особенно при наличии в анамнезе переломов позвонков.

Кроме того, конечно, следует проводить лечение мужчин с остеопорозом (Т-критерий -2,5 и меньше) в возрасте от 50 до 65 лет даже при отсутствии факторов риска и переломов.

Основные принципы и правила лечения остеопороза у мужчин соответствуют тем же положениям, которые были изложены выше. Все мужчины для профилактики и лечения остеопороза должны включать в пищевой рацион продукты питания, содержащие кальций, и кроме того, принимать препараты кальция и витамина D. Для мужчин в возрасте до 50 лет потребность в кальции составляет 1000 мг в сутки, в возрасте 50 лет и старше — 1500 мг в сутки, потребность в витамине D для мужчин составляет 800 МЕ/сут.

Перечень препаратов для лечения остеопороза у мужчин менее обширный, чем для лечения остеопороза у женщин. Вышеизложенные препараты прежде всего анализировались и оценивались для лечения постменопаузального остеопороза.

В настоящее время для лечения остеопороза у мужчин рекомендуется применять препараты алендроната, терипаратид, кальцитонин, препараты кальция и витамина D. Формы выпуска, методика применения этих препаратов изложены выше.

Лечение бисфосфонатами

Препараты алендроната широко применяются для лечения остеопороза у мужчин (уровень доказательности А). Установлена высокая терапевтическая эффективность алендроната, лечение алендронатом снижает риск переломов позвоночника, увеличивает минеральную плотность костной ткани позвонков через 3 года лечения на 8,8 % (Olszynski и соавт., 2006; Gonnelli и соавт., 2003; Sawka и соавт., 2005).

Лечение терипаратидом

Терипаратид показан для лечения остеопороза у мужчин (уровень доказательности В). Этот препарат увеличивает минеральную плотность костной ткани позвонков и бедренной кости у мужчин с остеопорозом и снижает риск развития переломов тел позвонков (уровень доказательности В). Эти данные об эффективности терипаратида у мужчин с первичным остеопорозом получены в исследованиях Orwoll (2003) и Kaufman и соавт. (2005), выполненных в соответствии с требованиями доказательной медицины.

Лечение кальцитонином лосося

В настоящее время пока не получены доказательства способности кальцитонина лосося уменьшать риск переломов позвонков и периферических переломов. Вместе с тем в исследованиях Toth и соавт. (2005) и Trovas и соавт. (2002) достоверно установлено повышение минеральной плотности костной ткани позвонков и снижение уровня маркеров костной резорбции при лечении остеопороза у мужчин кальцитонином лосося.

В клинических рекомендациях Российской

https://t.me/medknigi

ассоциации по остеопорозу «Остеопороз, диагностика, профилактика и лечение» (2009) указывается, что назальный спрей кальцитонина лосося 200 МЕ/сут в непрерывном или интермиттирующем режиме может применяться у мужчин с остеопорозом с целью замедления скорости костной резорбции и повышения минеральной плотности костной ткани позвоночника (уровень доказательности B).

Лечение остеопороза у мужчин активными метаболитами витамина D

Активные метаболиты витамина D одинаково эффективны у мужчин и женщин с остеопорозом и вышеизложенные рекомендации по применению активных метаболитов витамина D полностью применимы к мужчинам, страдающим остеопорозом.

В рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу «Остеопороз, диагностика, профилактика, лечение» (2009) указывается, что активные метаболиты витамина D показаны для лечения остеопороза у мужчин (уровень доказательности D).

Лечение остеопороза у мужчин препаратами тестостерона

Имеются сообщения, подтверждающие эффективность применения андрогенов при остеопорозе у мужчин, о чем свидетельствовали такие показатели, как снижение потери костной массы, снижение экскреции с мочой маркеров костной резорбции (гидроксипролина, пиридинолина), повышение в крови уровня маркеров остеосинтеза, в частности, остеокальцина (Benito и соавт., 2005; Reid и соавт., 2001; Tenover, 1992). Большой интерес представляет исследование Benito и соавт. (2005) с использованием методов микро-магниторезонансной томографии и двухэнергетической абсорбциометрии, в котором установлена положительная динамика минеральной плотности костной ткани и трабекулярной архитектоники при проведении заместительной терапии тестостероном. В исследовании Morley и соавт. (2001) отмечено повышение минеральной плотности костей на 14 % под влиянием лечения тестостероном. В метаанализе Michal и соавт. (2006), включавшем 365 мужчин с остеопорозом, лечившихся тестостероном, показано повышение минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника на 8 % и недостоверное повышение ее в области бедра на 4 %. Однако во всех исследованиях не установлено снижение риска переломов под влиянием лечения тестостероном.

Указанные обстоятельства объясняют позицию FDA (Food and Drug Administration) в отношении тестостерона: он не одобрен для лечения остеопороза, но может быть рекомендован мужчинам с симптомами гипогонадизма при отсутствии противопоказаний.

Таким образом, в настоящее время общепринятой точкой зрения является следующее положение: лечение мужчин с остеопорозом препаратами тестостерона следует производить только при наличии гипогонадизма, в том числе возрастного андрогенного дефицита, причем важно верифицировать гипогонадизм путем лабораторного определения содержания в крови тестостерона. В ходе заместительной терапии необходимо добиться целевого уровня тестостерона, который соответствует нормальным величинам молодых мужчин, но при этом нельзя достигать суперфизиологических уровней тестостерона в крови (Jochenhovel F., 2004).

Разумеется, назначению тестостерона должно предшествовать тщательное обследование пациента как в плане постановки диагноза остеопороза, так и в отношении тщательного выяснения причины и формы гипогонадизма.

Заместительная терапия препаратами тестостерона оказывает благотворное влияние на мужской организм: способствует увеличению мышечной массы и физической силы, уменьшению жировых отложений (в том числе уменьшению количества висцерального, абдоминального жира), значительно улучшает половую функцию, способствует повышению минеральной плотности костной ткани.

Следует учесть, что абсолютными противопоказаниями к лечению препаратами тестостерона являются рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (особенно с инфравезикальной обструкцией мочеиспускательного канала), рак грудной железы, гематокрит ⩾ 55 %, аллергия на препараты тестостерона. Относительными противопоказаниями являются: синдром ночных апноэ, гематокрит ⩾ 52 %, тяжелая сердечная недостаточность, синдром полицитемии, гинекомастия, задержка жидкости в организме, отеки, нарушение сперматогенеза.

Перед началом лечения препаратами тестостерона пациент должен пройти тщательное урологическое обследование, включающее ультразвуковое исследование предстательной железы.

Подробно лечение мужского гипогонадизма

https://t.me/medknigi

Таблица 74.28. Причины синдрома Кушинга (Laycock, Wise, 1996)

Кортикотропинзависимый синдром Кушинга	
Болезнь Кушинга	**64%**
Эктопический АКТГ-синдром	**13%**
Эктопический КРГ-синдром	1%
Кортикотропиннезависимый синдром Кушинга	
Аденома надпочечников	10%
Рак надпочечников	**8%**
Узелковая гиперплазия	**2%**
Псевдосиндром Кушинга	
Депрессия	1%
Алкоголизм	1%

изложено в томе «Лечение эндокринных заболеваний». Здесь же лишь отметим, что для заместительной терапии первичного мужского гипогонадизма наиболее часто применяются инъекционные препараты тестостерона продленного действия, чаще всего *омнадрен-250*, содержащий в 1 ампуле (1 мл) тестостерона пропионата 30 мг, тестостерона фенилпропионата 60 мг, тестостерона капроната 100 мг. Омнадрен-250 вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в 3 недели. Аналогичным является препарат *сустанон-250.*

В последние годы стали применять препарат *небидо*, содержащий ундеканоат тестостерона длительного действия в виде масляного раствора, который вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в 3 месяца.

Широко применяется также трансдермальный препарат тестостерона — *андрогель*, который выпускается в тубах (пакетиках), содержащих 50 мг тестостерона в виде геля (1 % раствор тестостерона 5 мл). Препарат наносится на чистую, сухую кожу плеч, предплечий или живота 1 раз в день и быстро всасывается.

Эти же препараты применяются и для лечения возрастного андрогенного дефицита по тем же схемам.

Глюкокортикостероидный остеопороз

Глюкокортикостероидный остеопороз — это форма вторичного остеопороза, вызванная избытком эндогенных или экзогенных глюкокортикоидов.

Этиология глюкокортикостероидного остеопороза:

1. Длительный прием глюкокортикоидов. Тяжесть остеопороза прямо пропорциональна общей дозе глюкокортикоидов и длительности лечения. Развитию остеопороза способствует также недостаточная физическая активность больных.
2. Болезнь Иценко-Кушинга — АКТГ-секретирующая опухоль гипофиза, вызывающая увеличение надпочечников и гиперсекрецию глюкокортикоидов.
3. Синдром Иценко-Кушинга надпочечникового генеза — избыточная секреция глюкокортикоидов, обусловленная опухолью коры надпочечников (кортикостерома, рак) или гиперпластической тканью коры надпочечников (узловая, мелкоузловая гиперплазия).
4. Эктопический синдром Кушинга — избыточная нерегулируемая секреция АКТГ с негипофизарными злокачественными опухолями (рак легких, медуллярный рак щитовидной железы; реже — карциноиды ЖКТ).

В **табл. 74.28** представлена частота встречаемости различных причин синдрома Кушинга.

Частота развития глюкокортикостероидного остеопороза изучалась Л. Я. Рожинской (2000):

- При *экзогенном гиперкортицизме* (в результате терапевтического применения ГК) остеопороз развивается у 20–40 % больных и зависит от длительности применения, доз ГК и возраста, в котором проводится лечение.
- При *эндогенном гиперкортицизме* (синдром или болезнь Иценко-Кушинга) остеопороз выявляют у 50–95 % больных. При обследовании 259 больных с гиперкортицизмом в Эндокринологическом научном центре РАМН остеопороз был обнаружен у 91 % обследованных, переломы тел позвонков или ребер — у 58 %.

Основными факторами риска развития глюкокортикоидного остеопороза являются:

- высокая суммарная доза глюкокортикоидов — согласно T. Gee (1996) более 7,5 мг преднизолона в день дольше 3 месяцев; по данным Gennari (1986) при лечении преднизолоном в суточной дозе 20 мг потеря костной массы в поясничном отделе позвоночника составляет 20–30 % в первые 6–12 месяцев лечения, а затем выходит на плато (3,5 %);
- возраст старше 50 лет;
- постменопаузальный период;
- низкая масса тела;
- гиподинамия;
- общие факторы риска развития остеопороза (изложены ранее).

При лечении системными глюкокортикоидами отмечаются следующие *изменения минеральной плотности костной ткани* (Van Staa и соавт., 2002):

- Лечение системными ГК приводит к быстрому снижению МПК в течение всего периода ле-

https://t.me/medknigi

Таблица 74.29. Относительный риск переломов при лечении преднизолоном (Van Staa и соавт., 2000)

Риск перелома шейки бедра			Риск перелома позвоночника		
<2,5 мг/сут	2,5-7,5 мг/сут	>7,5 мг/сут	<2,5 мг/сут	2,5-7,5 мг/сут	>7,5 мг/сут
0,99%	1,77%	2,27%	1,55%	2,59%	5,18%

чения. Наиболее выраженное снижение МПК наблюдается в первый год лечения, достигая 30 % в первые 6 мес. лечения;

- МПК при лечении ГК снижается и составляет по сравнению с нормой:
 а) в позвоночнике 89,4 %;
 б) в шейке бедра 88,8 %;
 в) в дистальном отделе предплечья 88,3 %;
 г) в средней 1/3 предплечья 92,2 %.
- Существует корреляция между кумулятивной дозой системных ГК и уменьшением МПК позвоночника и проксимального отдела бедра;
- После прекращения лечения ГК снижение МПК прекращается, потери становятся обратимыми.

Дозы системной ГК терапии, вызывающей остеопороз:

1. Наибольший риск развития переломов имеют больные, принимающие ГК в дозе 7,5 мг/сут и более в эквиваленте к преднизолону.
2. Прием меньших доз (2,5–7,5 мг/сут) в эквиваленте к преднизолону также сопровождается высоким риском развития переломов.
3. Увеличение риска переломов даже при дозе 2,5–7,5 мг/сут указывает на то, что не существует «безопасной дозы» системных ГК.
4. Чем выше доза ГК, тем больше риск развития переломов.

Длительность системной ГК-терапии, вызывающей остеопороз:

- Прием ГК в течение 3 мес. может привести к повышению риска переломов.
- Результаты метаанализа 66 работ по исследованию риска возникновения переломов у пациентов, длительно (более 3 мес.) получавших системные ГК в дозе 5 мг/сут и более в эквиваленте к преднизолону, подтвердили факт снижения МПК и увеличения риска развития переломов.
- Влияние коротких курсов, периодичности приема системных ГК менее изучено. При исследовании этих факторов должны быть оценены необходимость проведения профилактики потерь костной ткани и риск возникновения переломов.

В **табл. 74.29** представлены данные об относительном риске переломов при лечении преднизолоном.

В **табл. 74.30** приводится частота переломов при некоторых заболеваниях у больных, получавших системную глюкокортикоидную терапию.

В отношении развития остеопороза при лечении ингаляционными глюкокортикостероидами ведущими являются следующие представления:

- Ингаляционные ГК оказывают менее выраженное влияние на МПК по сравнению с

Таблица 74.30. Частота переломов у больных, получающих терапию ГКС

Авторы	Заболевания	n	Частота,%	Локализация	Доза, мг/сут	Длительность, лет
Adinoft и соавт., 1983	Астма	128	11	Ребра/ позвоночник	30	8
Verstraeten и соавт.	Ревматоидный артрит	93	16,3	Позвоночник/ бедро	8,9	4,7
Dykman и соавт., 1986	Ревматоидный артрит/СКВ*	93	18	Позвоночник	15,6	4,0
Badlet и соавт., 1960	ЮРА*	63	15	Позвоночник/ другие	25	1,4-2,7
Luengo и соавт., 1991	Астма	35	20	Позвоночник	8,0	8,5

Примечания: *СКВ – системная красная волчанка, ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит.

https://t.me/medknigi

системными ГК, поэтому их назначение предпочтительнее.

- По данным Cochrane Review (2001) у больных астмой и ХОБЛ с легким течением ингаляционный прием до 2200 мкг беклометазона дипропионата или 1100 мкг будесонида, флутиказона пропионата в течение 2–3 лет не приводит к снижению МПК и увеличению риска переломов.
- При приеме высоких доз отмечается изменение маркеров костного обмена, но не изменение МПК и появление переломов.
- Необходимы длительные проспективные исследования для оценки эффекта обычных и высоких доз ингаляционных ГК.

Основными *патогенетическими факторами глюкокортикоидного остеопороза* являются:

- Уменьшение всасывания кальция в кишечнике под воздействием больших доз глюкокортикоидов;
- Повышение экскреции кальция с мочой;
- Снижение экспрессии рецепторов для витамина D_3;
- Усиление синтеза паратгормона;
- Снижение синтеза половых гормонов;
- Снижение синтеза PgE_2 (он стимулирует синтез коллагена и неколлагеновых белков остеобластами);
- Снижение синтеза коллагена и неколлагеновых белков костной ткани;
- Сижение синтеза локальных факторов роста костной ткани (инсулиноподобного фактора роста ИПФР-1, трансформирующего фактора роста ТФР-β;
- Нарушение экспрессии молекул адгезии (β-интегрина) на остеобластах и вследствие этого снижение взаимодействия остеобластов с костным мозгом и угнетение синтеза остеобластами костного вещества;
- Подавление синтеза остеокальцина;
- Стимуляция функции остеокластов.

Схема патогенеза глюкокортикоидного остеопороза представлена на **рис. 74.5**.

Клиническая картина глюкокортикостероидного остеопороза в целом идентична описанной выше. Л. Я. Рожинская (2002) отмечает, что для глюкокортикостероидного остеопороза характерны следующие особенности:

А. Прежде всего характерно поражение костей осевого скелета:
- тел позвонков,
- ребер,
- костей таза,
- свода черепа,
- развитие асептического некроза головки бедренной кости (чаще встречается при экзогенном гиперкортицизме).

Б. Для стероидного повреждения скелета в детском возрасте типична задержка линейного роста.

Кроме того, следует учесть, что относительный риск переломов у мужчин и женщин, получающих системные глюкокортикостероиды, выше, чем в популяции. По данным Cooper и соавт. (1995),



Рис. 74.5. Патогенез глюкокортикостероидного остеопороза. *Примечание:* ↑ – увеличение, ↓ – снижение, ПТГ – паратгормон, ОК – остеокласты, ОБ – остеобласты.

использование системных глюкокортикоидов удваивает риск переломов бедра. Локализация переломов различна, а переломы позвонков чаще всего протекают бессимптомно.

Важно помнить, что глюкокортикостероидиндуцированные переломы возникают при показателях минеральной плотности костной ткани более высоких, чем переломы у больных с постменопаузальным остеопорозом (Luengo и соавт., 1994; Guidbjomsson и соавт., 2002).

Диагностика глюкокортикостероидного остеопороза базируется на следующих положениях:

- указание в анамнезе на лечение системными глюкокортикостероидами;
- наличие клинических и лабораторных симптомов гиперкортицизма (диспластическое ожирение с преимущественным отложением жира в области лица, груди, живота; багрово-красный цвет лица, атрофия мускулатуры, мышечная слабость; истончение кожи и кровоизлияния на ней; багрово-красные полосы растяжения кожи преимущественно в подмышечных впадинах, в области грудных желез, живота, внутренней поверхности бедер; артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе или гипергликемия; высокий уровень кортизола в крови; нарушение менструального цикла);
- наличие клинических признаков остеопороза (они изложены ранее);
- соответствующие показатели костной денситометрии (желательно использовать двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию позвоночника, проксимальных отделов бедренной кости); согласно рекомендациям Британского национального общества остеопороза, пороговым значением для диагностики остеопороза у пациентов с гиперкортицизмов является значение Т-критерия менее −1,5;
- рентгенофотометрия позвоночника;
- определение маркеров костной резорбции (С-телопептиды, N-телопептиды с пиридинолиновой сшивкой) и костеобразования (костный изофермент щелочной фосфатазы, остеокальцин).

Основные принципы профилактики глюкокортикостероидного остеопороза

- Регулярные физические упражнения, отказ от курения и алкоголя;
- как можно более ранняя и точная диагностика заболевания, вызвавшего синдром гиперкортицизма и своевременное его лечение;
- использование минимальных эффективных терапевтических доз глюкокортикоидных препаратов, снижение дозы системных глюкокортикоидов на фоне их применения местно (например, внутрисуставно или путем ингаляций); по возможности, сокращение длительности глюкокортикоидной терапии;
- применение диеты, обогащенной кальцием и витамином D, всем больным, страдающим эндогенным гиперкортицизмом или получающим глюкокортикоидную терапию;
- обязательное назначение препаратов кальция и витамина D на протяжении всего времени лечения пациента системными глюкокортикостероидами; доза витамина D для взрослых составляет 800 МЕ/сут, элементарного кальция — 1000−1500 мг/сут; целесообразно применение препаратов кальция производить под контролем содержания кальция в крови;
- прием системных глюкокортикостероидов в дозе 7,5 мг/сут и более продолжительностью свыше 3 месяцев требует проведения профилактических и лечебных мероприятий в отношении остеопороза;
- прием системных глюкокортикостероидов в дозе 2,5−7,5 мг/сут продолжительностью более 3 месяцев требует тщательного клинического и инструментального обследования (оценка факторов риска, рентгеноморфометрия позвоночника, денситометрия) для того, чтобы решить вопрос о необходимости проведения профилактических мероприятий;
- препаратом первой линии для профилактики остеопороза является алендронат;
- проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии осевого скелета (1 раз в 3−6 месяцев у пациентов с гиперкортицизмом или принимающих системные глюкокортикоиды для своевременной оценки состояния костной ткани и мониторинга профилактических и лечебных мероприятий.

Лечение больных глюкокортикоидным остеопорозом

Рекомендуется лечение глюкокортикоидного остеопороза начинать при отклонении от пика костной массы (Т-критерий) на −1,5. Одновременно с препаратами для лечения остеопороза пациенты должны получать препараты витамина D и препараты кальция.

Для лечения глюкокортикостероидного остеопороза в настоящее время применяются бисфосфонаты, кальцитонин лосося, активные метаболи-

ты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол), терипаратид, заместительная гормональная терапия.

Лечение бисфосфонатами

В ряде рандомизированных контролируемых исследований (Saag и соавт., 1998; Sambrook и соавт., 2003; Lau и соавт., 2001; de Nijs и соавт., 2006; Tascioglu и соавт., 2005) установлено, что алендронат в дозе 5–10 мг/сут увеличивает минеральную плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника и шейки бедра у больных, принимающих системные глюкокортикостероиды. Доказана также способность алендроната в дозе 5–10 мг/сут снижать риск переломов позвонков у женщин, принимающих системные глюкокортикостероиды в постменопаузе.

В настоящее время алендронат является препаратом первой линии для профилактики и лечения глюкокортикостеродидного остеопороза (уровень доказательности А).

На основании результатов исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, бисфосфонаты (в первую очередь, алендронат) следует применять как антиостеопоротические препараты первой линии в следующих группах больных, получающих глюкокортикостероиды:

- пациентам, которым только что назначена глюкокортикоидная терапия (с целью предотвращения потери костной массы), а также пациентам, которые уже длительно получают глюкокортикоиды, имеют установленный остеопороз или переломы, обусловленные остеопорозом;
- женщинам в пременопаузе и в постменопаузе, получающим заместительную гормональную терапию, а также мужчинам целесообразно назначать алендронат в дозе 5 мг/сут; женщинам в постменопаузе, не получающим заместительную гормональную терапию, назначают алендронат 10 мг/сут.

Лечение алендронатом проводится на фоне постоянного приема препаратов кальция и витамина D.

Лечение кальцитонином лосося

Исследования по эффективности препаратов кальцитонина лосося в первичной и вторичной профилактике и лечении глюкокортикостероидного остеопороза (Adachi и соавт., 1997; Luengo и соавт., 1994; Healey и соавт., 1996; Channey и соавт., 2004) позволили сделать следующие выводы в отношении препаратов кальцитонина лосося в лечении глюкокортикостероидного остеопороза:

- кальцитонин лосося увеличивает минеральную плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника у больных, принимающих системные глюкокортикоиды; наряду с этим он не влияет существенно на минеральную плотность костной ткани в области шейки бедра и не снижает риск переломов позвонков у больных, которые лечатся системными глюкокортикостероидами (уровень доказательности А);
- кальцитонин лосося является препаратом второго ряда для пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани, получающих длительную системную глюкокортикоидную терапию;
- кальцитонин лосося в инъекционной или интраназальной формах может быть использован в профилактике или лечении глюкокортикоидного остеопороза в постоянном или интермиттирующем режиме, но не является препаратом первого выбора в связи с отсутствием данных о влиянии на риск переломов;
- кальцитонин лосося может быть применен у тех пациентов, которые не переносят бисфосфонаты или не желают их принимать, или имеют к ним противопоказания; кроме того, кальцитонин лосося рекомендуется назначать при выраженном болевом синдроме, связанном с компрессионным переломом позвонков при системной глюкокортикоидной терапии;
- на фоне лечения препаратами кальцитонина лосося следует принимать препараты кальция и витамина D.

Лечение активными метаболитами витамина D

Установлено, что активные метаболиты витамина D по сравнению с нативным витамином D более эффективно повышают минеральную плотность поясничного отдела позвоночника и шейки бедра и снижают риск переломов позвонков. Однако они уступают по названным параметрам бисфосфонатам.

Лечение альфакальцидолом

Исследования Reginster и соавт. (1999), Lacatos и соавт. (2000), Ringe и соавт. (2004) убедительно доказали возможность альфакальцидола предотвращать потерю минеральной плотности костной ткани, особенно в поясничном отделе позвоночника, у больных, принимающих системную глюкокортикостероидную терапию.

Большой интерес представляет исследование Ringe и соавт. (2004), результаты которого свидетельствуют о том, что альфакальцидол у пациентов, длительно принимающих системные глюкокортикоиды, не только увеличивает минеральную плотность костной ткани в области поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, но и снижает риск переломов позвонков, периферических переломов и переломов любой локализации.

В рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу «Остеопороз: диагностика, профилактика, лечение» (2009) указывается, что «для лечения глюкокортикоидного остеопороза может использоваться альфакальцидол» (уровень доказательности А).

Лечение кальцитриолом

Установлено, что кальцитриол (активный метаболит витамина D) предотвращает снижение минеральной плотности поясничного отдела позвоночника и шейки бедра у больных, принимающих системные глюкокортикостероиды (Dykman и соавт., 2000). Наряду с этим кальцитриол не снижает риск переломов позвонков и периферических переломов у пациентов, получающих системную глюкокортикостероидную терапию.

В рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу «Остеопороз: диагностика, профилактика, лечение» (2009) кальцитриол не предлагается для лечения глюкокортикостероидного остеопороза.

Лечение паратиреоидным гормоном

Имеющиеся в настоящее время литературные данные (Lane и соавт, 1998, 2000) свидетельствуют о том, что паратиреоидный гормон приводит к повышению минеральной плотности поясничного отдела позвоночника у больных, длительно принимающих системные глюкокортикоиды.

В исследовании Saag и соавт. (2007) сравнивалась эффективность терипаратида (20 мкг 1 раз в день) и алендроната (10 мг/сут ежедневно) у больных, длительно принимающих системные глюкокортикоиды. Исследование продолжалось 18 месяцев и было двойным слепым, рандомизированным, контролируемым. Установлено превосходство терипаратида по сравнению с алендронатом в отношении повышения минеральной плотности поясничного отдела позвоночника и бедра и в отношении снижения риска переломов позвонков, но отсутствовала разница по частоте периферических переломов.

В рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу «Остеопороз: диагностика, профилактика, лечение» (2009) терипаратид (фрагмент паратгормона 1—34) не называется среди препаратов, рекомендованных для лечения глюкокортикоидного остеопороза. Требуется дальнейшее изучение возможностей лечения глюкокортикоидного остеопороза паратгормоном.

Заместительная гормональная терапия

В настоящее время установлено, что заместительная гормональная терапия у женщин, получающих системную глюкокортикоидную терапию, приводит к повышению минеральной плотности поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, но не снижает риск переломов. Сходные данные получены в отношении лечения тестостероном мужчин, получающих системную глюкокортикостероидную терапию, однако, как указывает Tracz и соавт. (2006), влияние тестостерона на минеральную плотность шейки бедра было статистически недостоверным.

Влияние лечения тестостероном на риск переломов у больных, получающих системную глюкокортикостероидную терапию, остается не изученным.

Обсуждая заместительную гормональную терапию у больных, получающих системные глюкокортикостероиды, вероятно, необходимо принимать во внимание следующее:

- заместительная гормональная терапия может быть рекомендована женщинам в постменопаузе до 60 лет с целью профилактики остеопороза при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений;
- заместительная терапия андрогенами может быть назначена мужчинам при выявлении у них гипогонадизма.

Приводим алгоритм профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза **(рис. 74.6)**.

Перспективные направления в лечении остеопороза

В настоящее время ведутся поиски новых методов лечения, наиболее перспективными из них считают следующие:

- Разрабатываются новые селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, каждый из которых имеет уникальное влияние на кость и молочную железу.
- Исследуются новые формы паратгормона, новые способы введения (трансдермальный, ингаляционный, для приема внутрь).

https://t.me/medknigi



Рис. 74.6. Алгоритм лечения и профилактики глюкокортикоидного остеопороза (И.А.Баранова, 2008).

- Разработка катепсина K (тканеспецифической цистеинпротеиназы, играющей важную роль в распаде белка костного матрикса), белка Dickkopf (он связывается с белком LRP5 — модулятором функции остеобластов), склеростина — продукта гена SOST.

Профилактика остеопороза

I. Первичная профилактика

Цель: достижение пика костной массы в период созревания и поддерживание прочности скелета в разные периоды жизни.

Мероприятия:

- здоровый и активный образ жизни, регулярные физические упражнения;
- диета с достаточным употреблением Са;
- достаточное пребывание на солнце;
- обеспечения организма кальцием при беременности и лактации;
- устранение факторов риска остеопороза;
- прием препаратов кальция и витамина D_3;

II. Вторичная профилактика

Цель: предупреждение значительных потерь костной массы и переломов в периоды ее физиологического снижения

Мероприятия:

- здоровый образ жизни;
- физическая активность;
- диета, богатая кальцием;
- устранение факторов риска;
- прием препаратов кальция и витамина D_3;
- костная денситометрия 2 раза в год;
- заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе до 60 лет при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений и у женщин с ранней или искусственной менопаузой; при наличии противопоказаний к заместительной гормональной терапии необходимо рассмотреть возможность применения бисфосфонатов или остеогенона;
- устранение факторов риска потерь равновесия и падений.

III. Третичная профилактика

Цель: лечение остеопороза и его осложнений

Мероприятия:

- медикаментозная терапия остеопороза;
- препараты кальция и витамина D_3;
- симптоматическая терапия;
- лечение переломов, реабилитация.

https://t.me/medknigi

75 Лечение идиопатического анкилозирующего спондилита

Идиопатический анкилозирующий спондилит (спондилоартрит), или *болезнь Бехтерева* — иммуновоспалительное заболевание из группы серонегативных спондилоартропатий, характеризующееся:

- прогрессирующим воспалительным поражением позвоночника (спондилитом) и крестцово-подвздошных сочленений (сакроилеитом) с последующим анкилозированием межпозвонковых и крестцово-подвздошных суставов, обызвествлением спинальных связок и ограничением подвижности позвоночника;
- нередко поражением периферических суставов (моно-, олигоартрит);
- развитием энтезопатий;
- разнообразными системными проявлениями (увеит, аортит и др.).

Коды согласно МКБ-10:

М 08.1 — Юношеский анкилозирующий спондилит.

М 45 — Анкилозирующий спондилит.

М 48.1 — Анкилозирующий гиперостоз Форестье.

М 46.8 — Недифференцированная спондилоартропатия.

Идиопатический анкилозирующий спондилит включен в группу серонегативных спондилоартропатий (термин предложен J. M. H. Moll), которые характеризуются отсутствием в крови ревматоидного фактора (серонегативность по РФ), ассоциацией с HLA-B27 и включают следующие заболевания:

- идиопатический анкилозирующий спондилит (спондилоартрит), или болезнь Бехтерева;
- реактивные артриты/спондилоартриты;
- псориатический артрит/спондилоартрит;
- артриты/спондилоартриты при воспалительных заболеваниях кишечника (болезни Крона, неспецифическом язвенном колите);
- недифференцированный спондилоартрит.

Серонегативные спондилоартриты можно заподозрить на основании *диагностических критериев Европейской группы по изучению спондилоартритов* (1991) (**табл. 75.1**).

Таблица 75.1. Диагностические критерии серонегативных спондилоартритов (Европейская группа по изучению спондилоартритов, 1991)

Большие критерии

- боль в позвоночнике воспалительного характера
- несимметричный артрит с локализацией преимущественно в суставах нижних конечностей

Малые критерии

- семейные случаи заболевания (наличие в анамнезе у родственников первой или второй степени родства анкилозирующего спондилоартрита, псориаза, реактивного артрита, острого увеита, болезни Крона, неспецифического язвенного колита)
- псориаз в настоящее время или в прошлом
- неспецифический язвенный колит или болезнь Крона в настоящее время или в прошлом (диагноз подтвержден рентгеноскопией кишечника или эндоскопическим исследованием)

Малые признаки

- перемежающиеся боли (то с одной, то с другой стороны) в области ягодиц в настоящее время или в прошлом
- энтезопатии (боли или болезненность в области прикрепления к пяточным костям ахиллова сухожилия или подошвенного апоневроза) сейчас или в прошлом
- эпизод острой диареи в течение 1мес. до развития артрита
- негонококковый уретрит или цервицит в течение 1 мес. до развития артрита
- сакроилеит (двусторонний II-IV стадий или односторонний III-IV стадий)

Диагностическое правило

Заболевание классифицируют как серонегативный спондилоартрит при наличии любого большого и хотя бы одного малого критерия

https://t.me/medknigi

В 2009 г. экспертами Международной группы по изучению спондилоартритов (ASAS — The Assesment in Spondyloarthritis International Society) были предложены *следующие критерии воспалительной боли в спине* (позвоночнике), которыми можно пользоваться, определяя такой большой критерий серонегативных спондилоартритов, как боль в позвоночнике воспалительного характера:

1. Улучшение самочувствия пациентов после физических упражнений.
2. Боль в ночное время.
3. Внезапное начало.
4. Возраст начала болей до 40 лет.
5. Отсутствие улучшения состояния пациентов после отдыха.

При наличии 4 признаков из 5 можно считать боль в позвоночнике болью воспалительного характера.

Распространенность идиопатического анкилозирующего спондилоартрита колеблется от 0,1 до 1,4 %, причем мужчины болеют в 3 раза чаще по сравнению с женщинами. Болезнь развивается в возрасте 15–40 лет, но наиболее часто в течение третьего десятилетия жизни.

Этиология и патогенез

Этиология заболевания неизвестна. В основе *патогенеза* лежит иммуновоспалительный процесс с развитием воспалительных энтезопатий (воспаление мест прикрепления к кости сухожилий, связок, фиброзной части межпозвонковых дисков, капсул суставов), остеитов (воспаление собственно костной ткани), синовиита.

В патологический процесс вовлекаются суставы крестцово-подвздошные; суставы позвоночника, прежде всего дугоотростчатые (спондилоартрит), реберно-позвоночные, грудинно-ключичные, манубриостернальный, крупные суставы конечностей.

В крестцово-подвздошных сочленениях, в суставах позвоночника, суставных хрящах идут неуклонно прогрессирующие эрозивно-деструктивные процессы. В суставах позвоночника возникает как синовиит, так и энтезит с оссификацией капсулы, синхондрозом, формируются синдесмофиты, соединяющие тела позвонков в малоподвижное образование типа «бамбуковой палки». В конечном итоге формируются анкилозы позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений, чем определяется социальное значение заболевания.

В патологический процесс вовлекаются также периферические суставы (в первую очередь суставы нижних конечностей), в которых наблюдаются синовиит, выраженный фиброз синовии, суставной капсулы, наклонность к анкилозу.

Классификация идиопатического анкилозирующего спондилита

I. Иммуногенетическая характеристика:

- HLA-B27 позитивный;
- HLA-B27 негативный.

II. Клинико-морфологическая характеристика:

1. Поражение опорно-двигательного аппарата
 - спондилит/спондилоартрит;
 - сакроилеит;
 - периферический артрит (моно-, олиго-, полиартрит);
 - энтезиты;
 - бурситы.
2. Системные проявления (увеит, ирит, иридоциклит, аортит, недостаточность клапана аорты, миокардит, миокардиосклероз с нарушениями сердечного ритма и проводимости, перикардит, IgA-нефропатия, амилоидоз почек и др.).

III. Рентгенологические стадии:

Стадии сакроилеита по Келлгрену:

0 — отсутствие изменений;
1 — подозрение на наличие изменений (отсутствие конкретных изменений), нечеткость краев суставов;
2 — минимальные изменения (мелкие локальные области эрозий или склероза) при нормальной ширине суставной щели;
3 — несомненные изменения (умеренный или значительно выраженный сакроилеит с эрозиями, склерозом, расширением или сужением суставной щели или частичным анкилозом);
4 — далеко зашедшие значительные изменения (полный анкилоз).

Стадии спондилита согласно Нью-Йоркской классификации:

0 — (норма) — изменений нет;
1 — (подозрение) — нет явных изменений;
2 — (минимальные изменения) — эрозии, квадратизация + синдесмофиты на 2 позвонках;
3 — (умеренные изменения) — синдесмофиты на 3 позвонках ± сращение 2 позвонков;
4 — (значительные изменения) — сращения с вовлечением 3 позвонков.

IV. Течение заболевания:

1. Медленно прогрессирующее течение (легкая форма) — характеризуется минимальными

изменениями в осевом скелете, отсутствием поражения периферических суставов, небольшим кифозом и некоторой ригидностью мышц позвоночника, трудоспособность страдает меньше.

2. Медленно прогрессирующее течение с периодами обострения (форма средней тяжести) — характеризуется обострениями, сменяющимися нередко длительными ремиссиями. Имеется периферический артрит, умеренно выраженный, однако возможна форма средней тяжести без периферического артрита. Болевой синдром в позвоночнике выражен умеренно, трудоспособность ограничена умеренно.
3. Быстро прогрессирующее течение (тяжелая форма) — характеризуется выраженными клиническими симптомами анкилозирующего спондилита и периферического артрита, быстрым развитием кифоза и анкилозов. Резко выражен болевой синдром, лабораторные показатели отражают высокую активность воспалительного процесса.
4. Септический вариант — характеризуется острым началом, интенсивными болями в позвоночнике, нарушением его функции, проливными потами, ознобами, лихорадкой, быстрым развитием висцеритов.

Предлагается также выделять *благоприятное* и *неблагоприятное* течение АС. Для неблагоприятного варианта течения АС уже в первые 10 лет болезни характерны:

- функциональные изменения 3-4-го класса (по аналогии с РА) или вынужденная смена профессии, и/или
- стойкая боль в позвоночнике с ограничением функции (ограничение движений на 50% и более), и/или
- стойкий или часто рецидивирующий периферический артрит, и/или
- системные проявления (рецидивирующий увеит, поражение сердца или амилоидоз).

V. Степени активности:

1-я — (минимальная): незначительная боль в позвоночнике (менее 3 баллов по ВАШ), минимальная скованность после утреннего пробуждения, быстро исчезающая после физических упражнений и физической активности, СОЭ до 20 мм/час, С-реактивный белок — 6–12 мкмоль/л, величина индекса BASDAI от 4 до 6.

2-я — (умеренная активность): умеренно выраженная боль в позвоночнике (3–6 баллов по шкале ВАШ), умеренно выраженная скованность только утром (в течение нескольких часов), СОЭ — от 20 до 40 мм/час, С-реактивный белок — 12–24 мкмоль/л, величина индекса BASDAI от 6 до 8.

3-я — (высокая активность): сильные постоянные боли в позвоночнике и суставах (6 баллов и более по шкале ВАШ), скованность в течение всего дня, экссудативные изменения в суставах, субфебрильная температура, висцеральные проявления, СОЭ более 40 мм/час, С-реактивный белок более 24 мкмоль/л.

- неактивный анкилозирующий спондилит (ремиссия) — боли в позвоночнике и суставах отсутствуют, ощущения скованности нет, лабораторные показатели в норме, индекс BASDAI менее 4.

VI. Степени функциональной недостаточности суставов и позвоночника:

ФН 0 — функция полностью сохранена;

ФН I — изменение физиологических изгибов позвоночника, ограничение подвижности позвоночника и суставов, сохранены самообслуживание (одевание, принятие пищи, уход за собой), непрофессиональная деятельность (элементы досуга, занятия спортом с учетом пола, возраста); ограничена профессиональная деятельность (работа, учеба, ведение домашнего хозяйства — для домашних работников);

ФН II — значительное ограничение подвижности позвоночника и суставов, способности к самообслуживанию сохранены, но ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельность, больному приходится менять профессию (III группа инвалидности);

ФН III — анкилоз всех отделов позвоночника и тазобедренных суставов, полная потеря трудоспособности (вторая группа инвалидности) и непрофессиональной деятельности или полная невозможность работать и обслуживать себя (первая группа инвалидности).

Традиционно всегда выделяли следующие *клинические формы анкилозирующего спондилита.*

1. Центральная (поражение позвоночника и крестцово-подвздошных суставов).
2. Ризомелическая (поражение осевого скелета и «корневых» суставов — тазобедренных и плечевых).
3. Периферическая (поражение позвоночника и периферических суставов по типу моно- и олигоартрита).
4. Скандинавская (поражение мелких суставов кистей и стоп).
5. Висцеральная (наличие одной из перечисленных форм и поражение внутренних органов).

В. И. Мазуров и И. Б. Беляева (2008) указывают, что изучение скандинавской формы привело к убеждению об отсутствии достаточных оснований для ее выделения, так как обычно оказывалось, что речь шла о реактивном или псориатическом артрите.

При изучении ризомелической формы установлено, что она по многим признакам оказалась идентичной центральной форме. В связи с этими обстоятельствами в настоящее время ризомелическая и скандинавская формы из классификации анкилозирующего спондилита исключены.

Учитывая вышесказанное, традиционные клинические формы в прежнем изложении можно не включать в классификацию как отдельный раздел. Центральная и периферическая формы по сути представлены в разделе II «Клинико-морфологическая характеристика», а висцеральные поражения отражены в рубрике «Системные проявления» этого же раздела.

В разделе классификации «Степени активности» для оценки интенсивности боли предлагается использование визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) — это 10-сантиметровая линейка, на которой пациенту предлагается оценить интенсивность имеющейся у него боли в см (1 см — это 1 балл),

Нуль на линейке означает отсутствие боли, 10 см (10 баллов) — соответствуют самой сильной боли, которую пациент мог испытать в течение жизни.

Индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondilytis Disease Activity Index) (**рис. 75.1**) был предложен экспертами международной организации по

1. Как бы Вы охарактеризовали выраженность слабости/утомляемости в целом за последнюю неделю?

не было 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 **очень сильная**

2. Как Вы оцениваете выраженность боли в шее, спине или в тазобедренных суставах в целом за последнюю неделю?

не было 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 **очень сильная**

3. Как Вы оцениваете выраженность боли в суставах (кроме шеи, спины или тазобедренных суставов) или их припухлости в целом за последнюю неделю?

не было 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 **очень сильная**

4. Как Вы оцениваете выраженность неприятных ощущений от прикосновения или надавливания на болезненные области за последнюю неделю? (вопрос для оценки энтезопатий)

не было 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 **очень сильная**

5. Как Вы оцениваете выраженность утренней скованности, возникающей после просыпания, в целом за последнюю неделю?

не было 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 **очень сильная**

6. Как долго длится утренняя скованность после просыпания в целом за последнюю неделю?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10

0 ч (0) … **1 ч** (5) … **2 ч** (10)

Расчет индекса BASDAI:

- рассчитайте среднее значение для вопросов 5 и 6
- рассчитайте сумму значений для вопросов 1-4 и прибавьте ранее полученное среднее значение для вопросов 5 и 6
- разделите результат на 5

Величина индекса колеблется от 0 до 10, активность АС считается высокой, если индекс BASDAI > 4

Рис. 75.1. Расчет индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

https://t.me/medknigi

изучению анкилозирующего спондилита в 1994 г. Первая буква в аббревиатуре этого индекса взята от названия английского города Bath, где был разработан этот индекс, BASDAI — это комбинированный индекс, позволяющий комплексно оценить общее состояние больного, исходя из выраженности слабости, аксиальной и периферической боли, скованности и энтезопатий. Приведенная классификация анкилозирующего спондилита, визуально-аналоговая шкала (ВАШ), индекс BASDAI очень важны для разработки программы лечебных мероприятий и оценки их эффективности.

Диагностические критерии анкилозирующего спондилита

Существуют различные критерии для диагностики анкилозирующего спондилита. Приводим наиболее распространенные из них.

Модифицированные Нью-Йоркские диагностические критерии анкилозирующего спондилита (Van der Zinden S., Valkenburg H. A., 1984)

I. Клинические признаки (критерии)
 1. Боли в нижней части спины, длящиеся не менее 3 месяцев, уменьшающиеся после физических упражнений и не стихающие в покое.
 2. Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях.
 3. Уменьшение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с нормальными значениями (для пола и возраста).

II. Рентгенологические признаки
 1. Двухсторонний сакроилеит (стадии 2–4).
 2. Односторонний сакроилеит (стадии 3–4).

К 1 стадии сакроилеита относят подозрение на наличие изменений, ко 2-й стадии — наличие эрозий и склероза, к 3-й стадии — наличие эрозий, склероза и частичного анкилоза, к 4-й стадии — полный анкилоз.

Диагноз анкилозирующего спондилита считается достоверным при наличии одного рентгенологического признака в сочетании с любым клиническим.

Диагноз анкилозирующего спондилита считается возможным либо только при наличии клинических признаков, либо при наличии лишь одного клинического признака.

Римские диагностические критерии анкилозирующего спондилита (1961)

I. Клинические критерии
 1. Боль в нижнем отделе спины и скованность в течение 3 месяцев и более, не облегчающиеся в покое.
 2. Боль и скованность в грудной клетке.
 3. Ограничение объема движений в поясничном отделе позвоночника.
 4. Ограничение экскурсии грудной клетки.
 5. Ирит, увеит во время обследования или в анамнезе.

II. Рентгенологические критерии
 1. Двусторонний сакроилеит.

Диагноз анкилозирующего спондилита достоверен при наличии рентгенологического признака (двустороннего сакроилеита) и четырех клинических критериев из 5.

Критерии института ревматизма РАМН

Большое практическое распространение получили диагностические критерии анкилозирующего спондилита, предложенные Институтом ревматизма РАМН (В. А. Насонова, В. А. Забродский).

1. Боль в поясничной области, продолжающаяся более 3 месяцев и не уменьшающаяся при отдыхе.
2. Боль в грудной клетке и ощущение скованности.
3. Ограничение экскурсий грудной клетки.
4. Тугоподвижность поясничного отдела позвоночника.
5. Ирит или иридоциклит в момент наблюдения или в анамнезе.
6. Типичные рентгенологические изменения, включающие двусторонний сакроилеит и синдесмофитоз.

Диагноз анкилозирующего спондилита достоверен при наличии шестого критерия и одного из первых пяти критериев.

Во всех приведенных критериях обязательно наличие рентгенологических признаков сакроилеита. Однако, к сожалению, рентгенологические признаки сакроилеита появляются не ранее, чем через 1 год от начала воспалительного процесса в крестцово-подвздошных сочленениях. Поэтому большое диагностическое значение имеют метод компьютерной томографии и особенно магнитно-резонансной томографии позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений.

МРТ-признаки идиопатического анкилозирующего спондилита подразделяются на воспалительные и структурные.

https://t.me/medknigi

Воспалительные МРТ-признаки анкилозирующего спондилита — это отек в виде сигнала низкой интенсивности в режиме T1 и в виде высокоинтенсивного сигнала в режиме T2 и T2FS в костном мозге, субхондральных отделах костей, капсуле сустава, ретроартикулярных и межкостных связках, полости сустава.

Структурные МРТ-признаки анкилозирующего спондилита — это эрозии, субхондральный склероз, анкилоз. Эрозии приводят к неровности контуров суставных поверхностей костей (особенно четко эрозии видны после МРТ с контрастированием гадолинием).

Субхондральный склероз определяется как область низкоинтенсивного сигнала, не усиливающегося после контрастирования гадолинием. Анкилоз характеризуется полным исчезновением полости сустава.

МРТ рано выявляет также воспалительные и структурные признаки сакроилеита и энтезиты.

Своевременное лечение предполагает раннюю своевременную диагностику анкилозирующего спондилита, чему способствуют ранние диагностические критерии заболевания.

Ранние диагностические критерии анкилозирующего спондилита
(Mau W. и соавт., 1990)

1. Генетический — наличие HLA B-27–1,5 балла.
2. Клинические:
 - боль в позвоночнике воспалительного типа — 1 балл;
 - боль в пояснице, иррадиирующая в ягодицы или по задней поверхности бедер, спонтанная или при проведении нагрузочных тестов на сакроилеальные сочленения — 1 балл;
 - боль в грудной клетке спонтанная или при сдавлении, или ее ограниченная экскурсия (< 2,5 см) — 1 балл;
 - периферический артрит или боль в пятках — 1 балл;
 - передний увеит — 1 балл;
 - снижение подвижности шейного или грудного отделов позвоночника в трех плоскостях — 1 балл.
3. Лабораторные:
 - повышение СОЭ (в возрасте моложе 50 лет — мужчины > 15 мм/час, женщины > 25 мм/час; в возрасте старше 50 лет — мужчины > 20 мм/час, женщины > 30 мм/час) — 1 балл.
4. Рентгенологические:
 - позвоночные симптомы — синдесмофиты (бочкообразная форма позвонков), квадратные позвонки, поражение апофизальных или костовертебральных суставов — 1 балл.

Сумма баллов больше 3,5 указывает на наличие раннего анкилозирующего спондилита.

Выбор препарата для лечения анкилозирующего спондилита в значительной мере определяется наличием или отсутствием системных поражений. Наиболее частыми поражениями органов и систем при анкилозирующем спондилоартрите являются следующие:

- *поражение глаз* (ирит, иридоциклит, передний увеит, эписклерит) –10–30 % больных;
- *поражение сердечно-сосудистой системы* (аортит, недостаточность клапана аорты, перикардит, миокардит, кардиомегалия, нарушения проводимости вплоть до полной атриовентрикулярной блокады, экстрасистолия) — 20–25 % больных;
- *поражение легких* (двусторонний пневмосклероз верхних отделов легких) — 3–5 % больных;
- *поражение почек* (вторичный амилоидоз, IgA-гломерулонефрит, интерстициальный нефрит) — 5–30 % больных;
- *поражение нервной* системы (синдром «конского хвоста», последствия атлантоаксиального подвывиха и переломов шейных позвонков с развитием параплегий, периферические моно- или полиневриты, синдром боли в нижней части спины) –3–5 % больных.

Алгоритм ранней диагностики анкилозирующего спондилита

Для практического врача-ревматолога может быть полезен алгоритм ранней диагностики анкилозирующего спондилита, представленный в публикациях Sieper J., Rudwaleit V. (2005) и Sieper J., Brandt H. C. и соавт. (2007). Алгоритм включает следующие этапы.

1. *Констатация воспалительного характера болей в нижней части спины* при наличии четырех из перечисленных шести признаков:
 - хронические (более 3 месяцев) боли в нижней части спины;
 - возраст < 50 лет при первом появлении боли;
 - утренняя скованность более 30 минут;
 - уменьшение боли после физических нагрузок, но не в покое;
 - пробуждение во второй половине ночи из-за болей в спине;
 - перемежающаяся боль в ягодицах.

https://t.me/medknigi

2. *Расспрос и обследование* в отношении признаков, характерных для спондилоартритов (включая данные анамнеза):
 - боли в пятках (энтезит);
 - дактилит (воспаление сухожилий пальцев стопы или кисти с диффузным отеком и гиперемией, палец в виде «сосиски»);
 - увеит;
 - случаи спондилоартрита в семье;
 - перемежающиеся боли в ягодицах;
 - псориаз;
 - асимметричный артрит преимущественно нижних конечностей.

 При обнаружении у больного с воспалительными болями в спине трех из приведенных признаков вероятность анкилозирующего спондилита составляет 80–95 %. При обнаружении только одного или двух признаков вероятность заболевания составляет 35 и 70 %, поэтому в такой ситуации целесообразно перейти к третьему этапу алгоритма.
3. *Определение HLA-B27.* При обнаружении HLA-B27 диагноз анкилозирующего спондилита считается обоснованным (вероятность 90 %), при отсутствии — диагноз неубедителен и маловероятен.
4. При отсутствии клинических признаков спондилоартрита у больного с воспалительным характером болей в нижней части спины при обнаружении HLA-B27 целесообразно провести *МРТ крестцово-подвздошных сочленений* — обнаружение признаков сакроилеита увеличивает вероятность анкилозирующего спондилита до 80–95 %.

Таблица 75.2. Классификационные критерии аксиального спондилоартрита (ASAS, 2009)

I. Признаки СПА:
- воспалительная боль в спине (> 3 мес. у пациента моложе 45 лет)
- артрит
- энтезит (в области пяток)
- увеит
- дактилит
- псориаз
- болезнь Крона, неспецифический язвенный колит
- хороший эффект НПВП
- СПА-артропатия у членов семьи
- HLA-B27
- повышение уровня С-РБ

II. Признаки сакроилеита по данным визуализации:
- активное (острое) воспаление по данным МРТ, *или*
- рентгенографические признаки сакроилеита (модифицированные Нью-Йоркские критерии АС)

Диагностическое правило:
Аксиальный спондилоартрит =
1. Сакроилеит по данным визуализации + признак СПА (1 и более), *или*
2. HLA-B27 + признаки СПА (2 и более)

В 2009 г. Международная рабочая группа по изучению анкилозирующего спондилита (Assesment Ankylosing Spondylitis Work Group, ASAS) предложила классификационные критерии аксиального спондилоартрита (**табл. 75.2**) Термин «аксиальный спондилоартрит» соответствует термину «центральная форма анкилозирующего спондилита» с поражением структур аксиального (осевого) скелета — позвоночника.

Лечебная программа и цели лечения

Лечебная программа включает следующие направления:
1. Санация очагов инфекции.
2. Режим.
3. Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и противоспастическими миорелаксирующими средствами.
4. Лечение глюкокортикостероидами.
5. Лечение базисными противовоспалительными препаратами (болезнь-модифицирующими средствами).
6. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами.
7. Физиотерапевтическое лечение.
8. Лечебная физкультура и массаж.
9. Санаторно-курортное лечение.
10. Хирургическое лечение.

Лечение анкилозирующего спондилита является важнейшей и, к сожалению, не до конца решенной ревматологической проблемой.

Главной задачей лечения является достижение полноценной клинико-лабораторной ремиссии заболевания, что, несомненно, сопровождается улучшением качества жизни.

Основными *целями лечения* являются:
- уменьшение выраженности боли и ощущения скованности в позвоночнике, грудной клетке — основных симптомов болезни;
- улучшение функционального состояния костносуставной системы;
- купирование системных проявлений;
- предотвращение прогрессирования заболевания.

Санация очагов инфекции

Тщательная санация очагов инфекции играет положительную роль (хотя и не решающую, разуме-

https://t.me/medknigi

ется) в лечении заболевания в связи с возможным участием инфекционных агентов в развитии и провоцировании обострений анкилозирующего спондилита. Существует точка зрения о том, что молекула антигена HLA-B27 является своеобразным рецептором для некоторых микроорганизмов, в первую очередь, для *Klebsiella pneumoniae* и других видов энтеробактерий. Существует определенное сходство между антигенной структурой HLA-B27 и клебсиеллой. Вследствие этого антигенного сходства развиваются аутоиммунные реакции с появлением аутоантител, направленных не только против собственных тканей организма (феномен молекулярной мимикрии) с обязательным участием цитотоксических Т-лимфоцитов. В крови больных анкилозирующим спондилитом обнаружены антитела, перекрестно реагирующие с HLA-B27 и антигенами клебсиелл. Однако окончательное мнение о патогенетической и клинической значимости этого факта пока не сформировалось.

Учитывая все вышеизложенное, целесообразно проконсультировать пациента у врача-стоматолога, отоларинголога и тщательно санировать очаги зубной и носоглоточной очаговой инфекции.

Режим

Больные должны стараться вести активный образ жизни с учетом своих функциональных возможностей в зависимости от стадии и степени активности анкилозирующего спондилита, наличия системных проявлений.

Больные должны получить специальные инструкции, пройти обучение у специалиста по лечебной физкультуре и регулярно заниматься дома физическими упражнениями, направленными на сохранение нормальной осанки, улучшение подвижности позвоночника. Для сохранения правильной осанки выполняется комплекс специальных упражнений у вертикальной стенки (подъем на носки, подъем рук через стороны вверх, подъем согнутых в коленях ног, вытягивание вдоль стенки, наклоны в стороны, приседания и др.), рекомендуются также упражнения с удержанием предметов на голове (приседание, ходьба на месте и др.). Чрезвычайно важны регулярные занятия плаванием. Необходимо спать на жесткой постели, а лицам, занимающимся канцелярской работой, интеллектуальным трудом, работающим за компьютером, рекомендуется периодически вставать из-за стола, делать физкультурные упражнения, чтобы изменить неблагоприятную для позвоночника вынужденную позу.

При резком обострении заболевания и выраженном болевом синдроме больные нуждаются в постельном режиме, но даже в этот период следует постоянно заниматься с методистом по лечебной физкультуре для предотвращения тяжелых изменений осанки и нарушения функции позвоночника.

Показания к госпитализации больных:

- невозможность полностью выполнить все необходимое диагностическое и дифференциально-диагностическое обследование, особенно при нарушении самостоятельного передвижения больных;
- необходимость обследования для исключения перелома позвоночника при резком локальном усилении боли, особенно при указании на травму, падение;
- развитие полной атриовентрикулярной блокады (возможна госпитализация в кардиохирургическое отделение для решения вопроса об имплантации кардиостимулятора);
- резкое обострение заболевания с интенсивным болевым синдромом и значительным ограничением движений в позвоночнике;
- необходимость проведения глюкокортикостероидной пульс-терапии или первых внутривенных инфузий инфликсимаба;
- тяжелые системные проявления (особенно со стороны сердца и почек) — для проведения активной терапии;
- необходимость хирургических вмешательств на суставах и позвоночнике.

Специальных лечебных диет не требуется. Питание должно быть полноценным, разнообразным, а при избыточной массе тела — гипокалорийным.

Необходимо прекратить курение (курение — фактор риска неблагоприятного прогноза) и отказаться от употребления алкоголя.

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

Нестероидные противовоспалительные препараты до сих пор считаются препаратами первой линии в лечении анкилозирующего спондилита, назначаются сразу после установления диагноза и принимаются больным неопределенно долго, практически постоянно. Боль при анкилозирующем спондилите носит воспалительный характер и хорошо купируется НПВП.

При анкилозирующем спондилоартрите воспаление в пораженном позвоночнике и суставах на-

https://t.me/medknigi

блюдается практически постоянно, на протяжении всей болезни, после наступления анкилозирования может несколько ослабевать, даже исчезать, что сопровождается спонтанным ослаблением боли. И все же больному с анкилозирующим спондилитом практически не удается обходиться без НПВП. У большинства больных нестероидные противовоспалительные средства являются основной медикаментозной терапией в течение всей жизни и играют значительно более важную роль, чем при ревматоидном артрите и остеоартрозе.

В последние годы стали появляться сообщения о том, что НПВП, возможно, оказывают не только симптоматическое (противовоспалительное, противоболевое) действие, но играют в определенной степени роль болезнь-модифицирующих средств (I. H. Song и соавт., 2008). Установлено, что регулярный прием этих препаратов способен замедлить образование синдесмофитов и оссификацию позвоночника, что подтверждается рентгенологически (A. Wanders и соавт., 2005). Указанные факты являются своего рода дополнительной аргументацией того положения, что нестероидные противовоспалительные препараты должны быть незамедлительно назначены больному с анкилозирующим спондилитом сразу после установления диагноза.

Подробно о механизме действия, побочных эффектах и их профилактике см. главу «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь еще раз подчеркнем, что противовоспалительный, анальгетический, жаропонижающий эффекты связаны с блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ) или его изофермента ЦОГ-2. В настоящее время известны три изофермента ЦОГ:

- *ЦОГ-1* обладает гастроэнтероцитопротективными свойствами, так как участвует в синтезе защитных простагландинов, предохраняющих от повреждения желудочно-кишечный тракт; за счет блокады ЦОГ-1 нестероидными противовоспалительными препаратами развиваются побочные явления в виде НПВП-гастропатии, энтеропатии и гепатопатии; возможно развитие интерстициального нефрита;
- *ЦОГ-2* — индуцируется при развитии воспалительных процессов, ее ингибирование обусловливает противовоспалительный эффект НПВП;
- *ЦОГ-3* расположена в задних рогах спинного мозга, в коре головного мозга, в аорте; в физиологических условиях участвует в регуляции синтеза простациклина (обладает ангиагрегантным и вазодилатирующим эффектами), в патологии — участвует в развитии лихорадки и болевого синдрома.

Нестероидные противовоспалительные препараты блокируют активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Одним из первых **неселективных НПВП**, использованных для лечения анкилозирующего спондилита, был *индометацин* (метиндол), ставший своеобразным эталонным препаратом в лечении этого заболевания. Лечение индометацином начинают с небольших доз (50—75 мг/сут). Через 5—7 дней при хорошей переносимости препарата и с учетом эффекта, полученного на прежней дозе, дозу повышают, обычно до 150 мг в сутки. И только при очень сильных болях на непродолжительное время допускается увеличение суточной дозы до 200 мг. Постепенно, по мере улучшения состояния, следует снижать суточную дозу до 25—50 мг для продолжительного приема. Как правило, суточная доза не продленного препарата делится на 3 приема в течение суток, при очень сильных болях в суставах и позвоночнике третий прием смещают к более позднему вечернему приему или даже рекомендуют дополнительный 4-й прием препарата на ночь.

Существует ретардная форма индометацина — *метиндол-ретард* в таблетках по 75 мг, которые можно принимать 1—2 раза в день. С точки зрения комплаентности эта форма индометацина более предпочтительна, однако следует заметить, что некоторые больные отмечают менее выраженный и более медленно наступающий анальгетический эффект продленной формы препарата.

Вторым неселективным противовоспалительным препаратом, который по эффективности сравним с индометацином, является *диклофенак* (вольтарен), который применяется в суточной дозе 75—150 мг (в 2—3 приема). Существуют ретардные формы препарата — таблетки и капсулы по 100 мг (принимаются 1 раз в день).

Принято считать, что в отличие от индометацина, диклофенак реже вызывает побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта.

Другие неселективные НПВП применяются реже, хотя у многих больных могут быть эффективны: *ибупрофен* 1200—3200 мг в сутки в 4 приема, *напроксен* 0,5—0,75 г 2 раза в день внутрь, *пироксикам* 10—20 мг в сутки в 2 приема, *кетонал* (кетопрофен) в капсулах по 50 мг 3 раза в день или ретардная форма в таблетках *кетонал-ретард* 150 мг 1 раз в день. Следует отметить, что лизиновая соль кетопрофена *артрозилен* обладает нейтральным pH (7,4) и в меньшей мере раздражает желудок; применяется в ретардной форме в капсулах по 320 мг 1 раз в сутки.

Как указывалось ранее, преимущественно селективные или селективные нестероидные противовоспалительные препараты угнетают

https://t.me/medknigi

ЦОГ-2, обладают противовоспалительным эффектом и значительно реже вызывают или совсем не вызывают повреждение желудка и кишечника. Среди **преимущественно селективных нестероидных противовоспалительных препаратов** следует назвать *нимесулид* (нимесил, найз) — 200–400 мг в сутки в 2 приема, *мелоксикам* (мовалис) — 7,5–15 мг/сутки в 1 прием.

Селективные нестероидные противовоспалительные препараты избирательно угнетают активность ЦОГ-2. К этой группе относятся **коксибы**: *целекоксиб* (целебрекс) — 200–400 мг в сутки в 2 приема, *рофекоксиб* (рофил) — 12,5–25 мг 1 раз в день; *эторикоксиб* (аркоксия) — 30–60 мг 1 раз в день. *Показаниями* для назначения преимущественно селективных или селективных ингибиторов ЦОГ-2 являются плохая переносимость не менее двух неселективных НПВП (обычно индометацина и диклофенака), высокий риск развития эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта (например, язвенный анамнез), а также развитие НПВП-гастропатии (энтеропатии) при лечении классическими неселективными НПВП.

При переводе больного на лечение коксибами возрастает кардиоваскулярный риск, поэтому при наличии факторов риска следует дополнительно применять ацетилсалициловую кислоту.

При лечении больного классическими неселективными НПВП и наличии факторов риска эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта одновременно назначают ингибиторы протонной помпы или переходят на лечение селективными ЦОГ-2-ингибиторами. Подробно о профилактике осложнений при лечении НПВП см. главу «Лечение ревматоидного артрита».

У многих больных может оказаться эффективным **селективный ингибитор ЦОГ-3** — *ацетаминофен* (парацетамол), используемый по 0,5 г 4 раза в сутки (не следует превышать суточную дозу 2 г). При сильном болевом синдроме целесообразно применить комбинированный препарат паноксен, содержащий в 1 таблетке 50 мг диклофенака и 500 мг парацетамола, его можно принимать по 1 таблетке 2–3 раза в день.

При резко выраженных болях в позвоночнике и суставах для их купирования можно применить **парентеральные формы НПВП**:

- *диклоберл* — 2,5 % раствор диклофенака в ампулах по 3 мл, вводится внутримышечно 1–2 раза в день;
- *диклоран* — 2,5 % раствор диклофенака в ампулах по 3 мл, вводится внутримышечно 1–2 раза в день;
- *наклофен, фелоран, диклонат* — аналогичны диклоберлу и диклорану;
- *кетопрофен* (кетонал) — 5 % раствор по 2 мл в ампуле, вводится внутримышечно 2 мл 1–2 раза в сутки;
- *пироксикам* — раствор для инъекций в ампулах по 1 мл (содержание препарата 20 мг), вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в сутки;
- *реопирин* — в ампулах по 5 мл содержится 750 мг фенилбутазона и 750 мг аминофеназона. Вводится внутримышечно при сильном болевом синдроме по 5 мл 1 раз в сутки не более 1 недели с переходом в последующем на другие НПВП. Реопирин имеет значительные побочные эффекты (диспепсия, агранулоцитоз, лейкопения) за счет фенилбутазона, поэтому рекомендуется применять реопирин только при выраженных болях и недолго. До появления альтернативных НПВП фенилбутазон (бутадион) широко применялся для лечения анкилозирующего спондилита и считался активным препаратом. В настоящее время для регулярного лечения он не применяется из-за опасности развития лейкопении, агранулоцитоза;
- *мовалис* (мелоксикам) — в ампулах по 1,5 мл (15 мг препарата в ампуле), вводится внутримышечно по 1,5 мл 1 раз в день. Вводится парентерально в первые дни сильной боли, после ее купирования продолжается лечение пероральной формой препарата — по 7,5–15 мг 1 раз в день.

О местном применении НПВП (мази, гели) см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение антиспастическими миорелаксирующими препаратами

Характерным проявлением анкилозирующего спондилита является рефлекторное напряжение, ригидность мышц спины, что резко усиливает ощущение скованности, так как рефлекторный мышечный спазм способствует ограничению подвижности позвоночника.

Для уменьшения выраженности этих явлений применяют **мидокалм** (толперизон), который:

- избирательно угнетает каудальную часть ретикулярной формации головного мозга, что приводит к уменьшению спастичности мускулатуры;
- обладает центральным Н-холинолитическим действием, спазмолитическим и сосудорасширяющим эффектами, проявляет мембраностабилизирующее и местноанестезирующее действие.

https://t.me/medknigi

Лечение мидокалмом приводит к снижению повышенного тонуса мышц спины, мышц, прилежащих к пораженным суставам, что приводит к уменьшению утренней скованности, улучшению подвижности позвоночника и увеличению дыхательной экскурсии легких.

Основными *показаниями* к назначению мидокалма являются утренняя скованность и наличие яркого спастического синдрома.

Мидокалм *выпускается* в таблетках по 50 и 150 мг и в ампулах по 1 мл (100 мг). Мидокалм назначается внутрь по 50 мг 2–3 раза в день, при необходимости можно повысить дозу до 100 мг 2–3 раза в день с последующим снижением при получении эффекта. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и уже через 30 мин. начинает действовать. Переносимость мидокалма хорошая, после его приема нет седативного эффекта и мышечной слабости.

С противоспастической целью также применяется **сирдалуд** (центральный миорелаксант) по 2–4 мг 3 раза в день.

В ряде случаев полезно назначение **флупиртина** (катадолона). Препарат является прототипом нового класса неопиоидных аналгетиков центрального действия — селективных активаторов нейрональных калиевых каналов. Обезболивающее действие обусловлено непрямым антагонизмом в отношении NMDA-рецепторов, активацией нисходящих механизмов модуляции боли и ГАМКергических процессов. Антиспастическое действие на мышцы обусловлено блокированием передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны. Катадолон снимает боли и мышечные спазмы, при этом не развивается зависимости и привыкания.

Препарат назначают по 100 мг 3–4 раза в день, при выраженном болевом синдроме — по 200 мг 3 раза в день. Возможны побочные эффекты: головокружение, диспепсические расстройства, редко — аллергические реакции. Препарат противопоказан при печеночной недостаточности, тяжелой миастении, алкоголизме.

Лечение глюкокортикостероидами

Механизм действия глюкокортикостероидных препаратов подробно описан в главе «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь отметим, что глюкокортикостероиды блокируют синтез провоспалительных цитокинов и проявляют мощный противовоспалительный эффект, превосходящий эффект НПВП, подавляют аутоиммунные реакции, оказывают антипролиферативное действие.

Принято считать, что системная терапия глюкокортикостероидными препаратами неэффективна в отношении симптомов поражения позвоночника и периферического артрита. В этом плане они даже уступают НПВП, в отличие от ревматоидного артрита. И все же существуют ситуации, когда лечение глюкокортикостероидами показано и проводится в виде следующих вариантов:

- локальная глюкокортикостероидная терапия;
- системная глюкокортикостероидная терапия внутривенными инфузиями больших доз (пульс-терапия);
- системная глюкокортикостероидная терапия пероральная.

Локальная глюкокортикостероидная терапия предполагает внутрисуставное, периартикулярное и периэнтезиальное введение микрокристаллических препаратов глюкокортикоидов, при этом препараты вводятся непосредственно в очаг воспаления.

Показанием для внутрисуставного введения глюкокортикостероидов является резко выраженный периферический артрит с сильными болями, яркими экссудативными проявлениями и отсутствием эффекта от приема НПВП. Внутрисуставное введение глюкокортикостероидов в этой ситуации приводит к быстрому уменьшению воспалительных явлений и купированию или значительному уменьшению болей. Дозы и препараты глюкокортикостероидов, применяемых внутрисуставно, аналогичны таковым в главе «Лечение ревматоидного артрита». Наиболее часто внутрисуставно применяется дипроспан.

При тяжелых энтезитах, причиняющих больному выраженные боли и создающих большие затруднения при ходьбе, глюкокортикоиды вводят в область воспаленных энтезисов.

При тяжело протекающем поражении крестцово-подвздошного сочленения возможно введение глюкокортикостероидов непосредственно в сустав (под контролем УЗИ).

Системная глюкокортикостероидная терапия внутривенными инфузиями больших доз глюкокортикостероидов (пульс-терапия) имеет следующие показания (АРР, 2010):

- выраженные тяжелые системные проявления анкилозирующего спондилита, в том числе септическая форма и тяжелое поражение почек; увеит;
- резко выраженный, тяжело протекающий периферический полиартрит, спондилит, коксит, рефрактерные к терапии НПВП;
- высокая иммунологическая активность заболевания (обычно это идет параллельно с выраженными клиническими проявлениями спондилита, сакроилеита, периферического артрита).

https://t.me/medknigi

Пульс-терапия чаще всего проводится солумедролом (водорастворимым метилпреднизолоном), который вводят внутривенно капельно в дозе 1000 мг, разводя изотоническим раствором натрия хлорида, 1 раз в день в течение 3 дней. Длительность инфузии около 45 минут. При пульс-терапии подавление воспалительного процесса происходит быстро в связи с негеномным рецепторным механизмом действия, и положительный терапевтический эффект наступает быстро, в течение нескольких минут после начала введения и уж несомненно — после окончания пульс-терапии, однако полученный эффект может оказаться непродолжительным (4–6 недель). Тем не менее, системные проявления болезни могут купироваться.

Пероральная системная глюкокортикостероидная терапия может проводиться лишь короткими курсами (4–6 недель) по следующим показаниям:

- развитие системных проявлений при анкилозирующем спондилите (аортит, поражение сердца, IgA-гломерулонефрит, увеит), в этом случае назначается преднизолон в суточной дозе 15–20 мг или лучше медрол (метилпреднизолон) 12–16 мг/сут. Эту дозу можно назначить сразу после окончания пульс-терапии солумедролом, ее дают до улучшения состояния, затем снижают на 2,5–5 мг в неделю;
- септическая форма анкилозирующего спондилита — лечение глюкокортикоидами проводится так же, как по предыдущему показанию.

Длительное системное лечение глюкокортикоидами считается нецелесообразным из-за сравнительно низкой эффективности и опасности развития серьезных побочных эффектов (эрозии и язвы гастродуоденальной зоны, кушингоидное ожирение, атрофия кожи и мускулатуры, артериальная гипертензия, стероидный сахарный диабет, остеопороз). При развитии острого переднего увеита необходимо немедленно назначить местное лечение глюкокортикостероидами и средствами, расширяющими зрачок.

Согласно рекомендациям ASAS/EULAR (2010, с. 1383), системная глюкокортикоидная терапия при аксиальном АС не обоснована.

Лечение базисными противовоспалительными (болезнь-модифицирующими) препаратами

Базисные противовоспалительные препараты при анкилозирующем спондилите, в отличие от ревматоидного артрита, не получили такого широкого применения в связи с низкой, а в ряде случаев неубедительной эффективностью.

В настоящее время из базисных противовоспалительных препаратов в отдельных случаях применяется сульфасалазин и очень редко — метотрексат. Остальные базисные противовоспалительные препараты малоэффективны и не применяются в лечении анкилозирующего спондилита.

Лечение сульфасалазином

При анкилозирующем спондилите чаще всех других базисных препаратов используется сульфасалазин. Подробно механизм действия сульфасалазина представлен в главе «Лечение ревматического артрита». Здесь лишь отметим, что препарат подавляет активность липооксигеназы и далее — синтез провоспалительных лейкотриенов, ингибирует ЦОГ-2 и метаболизм и транспорт фолиевой кислоты, индуцирует апоптоз, подавляет синтез иммуноглобулинов и аутоантител, а также матриксных протеиназ, подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли-α, ИЛ-1, ИЛ-8, ингибирует ядерный фактор транскрипции. Все названные механизмы обусловливают противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты сульфасалазина.

Согласно данным Кокрейновского метаанализа эффективности сульфасалазина при серонегативных спондилоартритах (2004), сульфасалазин оказывает положительное влияние преимущественно на периферический суставной синдром, показатели СОЭ, утреннюю скованность и мало влияет или совсем не влияет на поражение осевого скелета при анкилозирующем спондилите.

Учитывая вышеизложенное, разработаны следующие *показания* для лечения анкилозирующего спондилита сульфасалазином:

- выраженная клиническая и лабораторная активность воспалительного процесса периферических суставов и энтезисов при отсутствии эффекта от предшествующей терапии НПВП и локального внутрисуставного введения глюкокортикоидов;
- часто рецидивирующий увеит.

Считается, что сульфасалазин более эффективен при меньшей продолжительности заболевания, поэтому рекомендуют применять его при ранней форме анкилозирующего спондилита. Следует еще раз подчеркнуть, что при осевом поражении скелета (спондилит, сакроилеит) сульфасалазин неэффективен или малоэффективен.

Сульфасалазин назначается внутрь по 0,5 г 1 раз в день в течение 1 недели, затем по 0,5 г 2 раза в день 2-ю неделю, по 0,5 г 3 раза в день 3-ю неделю и, начиная с 4-ой недели — по 0,5 г 4 раза

https://t.me/medknigi

в день (суточная доза 2,0 г). Допустимо повышение суточной дозы в некоторых случаях до 3,0 г. Сульфасалазин в суточной дозе 2,0 г принимают 4–6 месяцев, при наличии эффекта лечение продолжают длительно. Длительность лечения точно не определена. В. И. Мазуров, И. Б. Беляева (2008) рекомендуют через 4–6 месяцев приема сульфасалазина в суточной дозе 2,0–3,0 г при получении эффекта переходить на поддерживающую дозу 0,5–1,0 г в сутки, которую при хорошей переносимости следует принимать практически постоянно.

Следует отметить, что положительный терапевтический эффект сульфасалазина наступает через 12–16 недель от начала лечения. Если же эффекта нет в течение 4–6 месяцев, это расценивается как рефрактерность к лечению.

О *побочных эффектах* сульфасалазина и мерах предосторожности при лечении этим препаратом — см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Сульфасалазин включен в рекомендации ASSAS/EULAR (The Assesment in Spondyloarthritis International Society/European League Against Rheumatism) — Международной группы по изучению спондилоартритов и Европейской антиревматической лиги (2010) как препарат для лечения пациентов с анкилозирующим спондилитом, имеющих периферический артрит.

Лечение метотрексатом

В российском национальном руководстве «Ревматология» (2008) указывается, что метотрексат, лефлуномид, гидроксихлорохин, циклоспорин, соли золота у больных анкилозирующим спондилитом неэффективны. В связи с этим применять их при анкилозирующем спондилите нецелесообразно.

Однако в отношении метотрексата не все исследователи одинаково категоричны. Так, например, Sampaio-Barros и соавт. (2000) считают, что метотрексат подавляет симптомы периферического артрита, но не влияет на поражение позвоночника.

Marshall R. W. и соавт. (2001) пишут, что использование метотрексата целесообразно при периферическом синовиите и артрите, не поддающихся лечению нестероидными противовоспалительными препаратами и сульфасалазином, а также при высокой активности заболевания.

В. И. Мазуров, Б. И. Беляева (2008) считают, что при высокой воспалительной активности и быстром прогрессировании поражения суставов и позвоночника показана терапия метотрексатом в дозе 7,5–15 мг в неделю.

Подробно о механизме действия метотрексата, его побочных эффектах, противопоказаниях к нему — см. главу «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь отметим, что метотрексат ингибирует превращение дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую, что в свою очередь нарушает синтез в клетках ДНК, тормозит клеточный митоз. В итоге угнетается пролиферация В- и Т-лимфоцитов, подавляется синтез антител и аутоантител, образование иммунных комплексов, иммуновоспалительный процесс.

Вероятно, отдельным больным можно проводить лечение метотрексатом при высокой воспалительной активности периферического артрита, не поддающегося лечению НПВП и сульфасалазином.

В рекомендациях ASAS/EULAR (2010, с. 1383) указывается на отсутствие доказательств эффективности метотрексата при аксиальном АС.

Лечение анкилозирующего спондилита бисфосфонатами

После опубликования работ Maksymowych W. P. и соавт. (2001–2002) по лечению анкилозирующего спондилита бисфосфонатом памидронатом стали говорить о возможности применения этого препарата в качестве базисного противовоспалительного средства при анкилозирующем спондилите.

Бисфосфонаты применяются для лечения остеопороза. Они ингибируют жизнедеятельность остеокластов и, следовательно, опосредованную ими резорбцию кости. В то же время на модели ревматоидного артрита обнаружен их противовоспалительный эффект. Maksymowych W. P. и соавт. (2001–2002) проводили лечение анкилозирующего спондилита паминдронатом по 60 мг/мес внутривенно капельно на протяжении 4 месяцев и установили достоверное снижение воспалительной активности и улучшение функции суставов и позвоночника (по показателю индекса BASDAI и BASFI), уменьшение количества воспаленных и болезненных суставов на 93,8 % и 98,2 % соответственно, значительное снижение СОЭ. Авторы также отметили, что положительный эффект памидроната продолжается 4 месяца.

Однако окончательного мнения о возможности и целесообразности применения памидроната в качестве базисного противовоспалительного препарата при анкилозирующем спондилите пока нет, необходимы дальнейшие исследования.

Лечение генно-инженерными биологическими препаратами

К группе биологических генно-инженерных препаратов относятся ингибиторы фактора некроза опухоли-α: инфликсимаб, этанерцепт, адали-

https://t.me/medknigi

мумаб. В настоящее время четко установлена и доказана огромная роль провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли-α в развитии анкилозирующего спондилита. Лечение анкилозирующего спондилита ингибиторами фактора некроза опухоли-α в настоящее время считается наиболее перспективным и эффективным медикаментозным методом. Как указывают Braun J. и соавт. (2004), результаты контролируемых клинических исследований не оставляют сомнения в том, что ингибиторы ФНО-α являются высокоэффективными средствами лечения анкилозирующего спондилита, и при этом заболевании они дают даже более выраженный эффект, чем при ревматоидном артрите.

C. McLeod и соавт. (2007), проанализировав результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований по использованию инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба при анкилозирующем спондилите, сделали вывод о том, что все препараты эффективны в одинаковой степени.

Согласно рекомендациям ASAS/EULAR (2006, 2009), лечение ингибиторами ФНО-α проводится только при определенном анкилозирующем спондилите (в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями, 1984 — см. выше) при наличии соответствующих *показаний*:

1. Достоверный диагноз анкилозирующего спондилита: по Нью-Йоркским критериям соответствует определенному диагнозу.
2. Сохранение активности болезни более 4 недель, индекс BASDAI > 4 (0–10 см) или > 40 (0–100 мм) и мнение эксперта. Эксперт — врач-ревматолог, имеющий опыт лечения воспалительной боли в спине и применения биологических агентов. Решение принимается с учетом клинических проявлений, сывороточных уровней белков острой фазы и/или результатов рентгенографии (быстрое прогрессирование) или магнитно-резонансной томографии (персистирующее воспаление).
3. Неэффективность предыдущей терапии:
 - отсутствие ответа на лечение по крайней мере двумя НПВП, при этом лечение проводилось по крайней мере 3 месяца в максимально рекомендуемых или переносимых дозах или было прекращено ранее, чем через 3 месяца в связи с плохой переносимостью, токсичностью или противопоказаниями;
 - отсутствие ответа по крайней мере на одну внутрисуставную инъекцию кортикостероида у больных периферическим артритом;
 - отсутствие ответа у больных персистирующим периферическим артритом на лечение сульфасалазином (лечение сульфасалазином продолжалось в течение по крайней мере 4 месяцев в стандартной целевой или максимальной переносимой дозе, если отсутствуют противопоказания или побочные эффекты);
 - отсутствие эффекта при энтезитах на местную инъекционную терапию глюкокортикостероидами.

Применение базисных противовоспалительных препаратов перед началом лечения антагонистами фактора некроза опухоли-α не является обязательным условием при изолированном поражении позвоночника.

Противопоказания к лечению анкилозирующего спондилита антагонистами фактора некроза опухоли-α в соответствии с рекомендациями ASAS (2006):

- беременность или кормление грудью; женщины репродуктивного возраста должны пользоваться методами контрацепции;
- активная инфекция;
- высокий риск инфекции (хроническая язва нижней конечности; туберкулез в анамнезе; септический артрит в течение предыдущих 12 месяцев; инфицирование протезированного сустава в течение предыдущих 12 месяцев; рецидивирующие инфекции органов грудной клетки; мочевой катетер);
- системная красная волчанка или рассеянный склероз;
- злокачественные опухоли или предраковые состояния, за исключением плоскоклеточного рака кожи и злокачественных опухолей более 10 лет назад (если высока вероятность полного излечения).

В рекомендациях ASAS (2006) на основании результатов исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, дается высокая оценка клинической эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли-α при анкилозирующем спондилите.

Антагонисты фактора некроза опухоли-α инфликсимаб и этанерцепт в длительных клинических исследованиях (до 3 лет) вызывали уменьшение не только симптомов, но и воспалительных изменений позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений (доказано с помощью магнитно-резонансной томографии) (Braun J. и соавт., 2003; Baraliacos X. и соавт., 2005; Rudwaleit M. и соавт, 2005). Arends S. и соавт. (2012) показали также, что лечение ингибиторами ФНО-α значительно повышает уровень маркеров костеобразования, снижает уровень маркеров костной резорбции, увеличивает МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедренной кости.

https://t.me/medknigi

Можно предположить, что ингибиторы ФНО-α могут остановить или замедлить прогрессирование анкилозирующего спондилита.

Важно также и то, что всеми клиницистами установлено значительное улучшение качества жизни больных анкилозирующим спондилитом (интересно отметить, что значительное уменьшение болей в позвоночнике и скованности или даже полное исчезновение этих симптомов наступает уже после первой инфузии инфликсимаба).

В рекомендациях ASAS (2010) указывается, что ответ на лечение и целесообразность его продолжения необходимо оценивать через 6–12 недель после начала терапии антагонистами ФНО-α. Во время лечения ингибиторами ФНО-α следует контролировать указанные показатели:

- общее суждение больного об активности заболевания;
- интенсивность боли;
- подвижность позвоночника и экскурсии грудной клетки;
- индекс BASDAI;
- индекс BASFI;
- счет опухших суставов;
- СОЭ и С-реактивный белок.

Критерием положительного ответа на лечение антагонистами фактора некроза опухоли-α является снижение индекса BASDAI на 50% и снижение индекса BASFI по сравнению с исходным. Если такого улучшения добиться не удается, лечение ингибиторами ФНО-α можно прекратить.

Индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) включает 10 пунктов, позволяющих оценить возможность повседневной активности больных. Каждый пункт оценивается по шкале ВАШ (от 0 до 100 мм). Рассчитывается среднее значение суммы показателей. Величина индекса колеблется от 1 до 100. Функциональные нарушения считаются выраженными при величине индекса BASFI более 40.

Вопросы для определения индекса BASFI:

«Можете ли Вы...»

1. Надеть носки или колготки без посторонней помощи?
2. Нагнуться вперед, чтобы поднять ручку с пола без использования приспособлений?
3. Дотянуться рукой до высоко расположенной полки без посторонней помощи?
4. Встать со стула без помощи рук и без посторонней помощи?
5. Встать с пола из положения лежа на спине без посторонней помощи?
6. Стоять без дополнительной опоры в течение 10 минут, не ощущая дискомфорта?
7. Подняться вверх на 12–15 ступенек, не опираясь на перила или трость (опираясь на каждую ступеньку ногой)?
8. Повернуть голову и посмотреть за спину, не поворачивая туловища?
9. Заниматься физически активными видами деятельности (например, физическими упражнениями, спортом, работой в саду)?
10. Сохранять активность в течение всего дня (дома или на работе)?

Расчет индекса BASDAI приведен на с. 1367.

Лечение анкилозирующего спондилита инфликсимабом

Инфликсимаб (ремикейд) — выпускается во флаконах, содержащих 100 мг препарата в виде лиофилизированного порошка для инъекций. Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к ФНО-α. На 25 % он состоит из мышиного, а на 75% — из человеческого иммуноглобулина G1. Механизм действия подробно изложен в главе «Лечение ревматоидного артрита», здесь лишь напомним основные *механизмы:*

- блокада растворимого, связанного с рецептором и мембраносвязанного фактора некроза опухоли-α и блокада его действия;
- активация комплемента и цитолиза клеток в воспалительных инфильтратах;
- усиление апоптоза активированных цитотоксических Т-лимфоцитов;
- торможение продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-γ;
- ингибирование экспрессии молекул адгезии, активирующих клетки сосудистого эндотелия.

Схема применения инфликсимаба при анкилозирующем спондилите:

- разовая доза препарата 5 мг/кг массы тела;
- введение внутривенное капельное, в течение 2 часов, скорость введения не более 2 мл/мин;
- второе капельное введение инфликсимаба производится через 2 недели после первого, а третье введение — через 6 недель после второго, затем каждые 6–8 недель для поддержания ремиссии, если состояние больного улучшается на фоне лечения;
- если после первых трех инфузий инфликсимаба улучшения не наступает, лечение прекращают.

Во многих работах указывается, что *доза инфликсимаба* может колебаться от 3 до 10 мг/кг, но оптимальной считается доза 5 мг/кг массы тела. Интервалы между четвертой и последующей инъекциями не должны превышать 6–8 недель, превышение этого интервала может приводить к

обострению заболевания, несмотря на увеличение дозы более 5 мг/кг массы тела.

Одновременного применения метотрексата на фоне лечения инфликсимабом не рекомендуют (в отличие от ревматоидного артрита).

Интересно отметить, что у большинства больных развивается быстрый клинический эффект, нередко даже на следующий день после первой инфузии препарата.

Длительность лечения инфликсимабом окончательно не определена. В наблюдениях Braun J. и соавт. (2005) длительность применения инфликсимаба при анкилозирующем спондилите достигала 3 лет.

В российском национальном руководстве «Ревматология» (2010) указывается, что лечение инфликсимабом эффективно у 80 % больных, особенно при выраженном увеличении острофазовых показателей (СОЭ и С-РБ), высоком индексе BASDAI, наличии воспалительного отека в крестцово-подвздошных сочленениях или позвоночнике (по данным МРТ), небольшой длительности болезни. Стойкая ремиссия наступает почти у 50 % больных. Лечение инфликсимабом позволяет контролировать артрит, энтезиты, передний увеит. Ответ на лечение менее выражен при большой длительности болезни и тяжелом поражении позвоночника. В связи с этим складывается впечатление о предпочтительности длительной терапии анкилозирующего спондилита инфликсимабом.

В ходе лечения инфликсимабом следует внимательно следить за возможным появлением *побочных эффектов:*

- аллергические реакции;
- поражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени, изменение ее функциональных проб — гипербилирубинемия, увеличение уровня сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы и др.);
- поражение нервной системы (головные боли, головокружения, сонливость, депрессия, демиелинизирующие нейропатии и др.);
- предрасположенность к развитию инфекционно-воспалительных процессов в легких, мочевыводящих путях, к развитию туберкулеза легких и обострению скрыто протекающих инфекций, герпеса;
- гемоцитопения;
- конъюнктивит, кератоконъюнктивит, другие поражения глаз;
- изменения кожи: гипер- или депигментация, алопеция, онихомикоз, экзема, себорея, фурункулез, псориазоподобные кожные реакции;
- волчаночноподобный синдром с появлением в крови антинуклеарных антител.

Лечение анкилозирующего спондилита этанерцептом

Этанерцепт представляет собой димерный рекомбинантный растворимый рецептор к фактору некроза опухоли-α, соединенный с Fc-фрагментом человеческого IgG_1. Этанерцепт связывается со свободным фактором некроза опухоли-α и лимфотоксином, блокирует активацию рецепторов к фактору некроза опухоли-α и биологические эффекты фактора некроза опухоли-α. Кроме того, снижается количество моноцитов, секретирующих ФНО-α.

Этанерцепт (энбрел) выпускается в виде готовых для инъекций шприцов, содержащих по 25 и 50 мг препарата, а также в виде лиофилизированного порошка для инъекций во флаконах, содержащих 25 мг препарата.

Для лечения анкилозирующего спондилита этанерцепт применяется подкожно в дозе 25 мг 2 раза в неделю или по 50 мг 1 раз в неделю. Длительность лечения строго не определена.

Эффективность этанерцепта в лечении анкилозирующего спондилита доказана в плацебоконтролируемых исследованиях Godman J. и соавт. (2002) и Brandt J. и соавт. (2003).

Показания к назначению этанерцепта при анкилозирующем спондилите, противопоказания к применению и оценка эффективности лечения такие же, как для всех ингибиторов ФНО-α (см. с. 1105).

Лечение анкилозирующего спондилита адалимумабом

Адалимумаб представляет собой целиком человеческие рекомбинантные антитела IgG_1 к фактору некроза опухоли-α. Механизм действия аналогичен механизму действия инфликсимаба, но в отличие от него, адалимумаб обладает значительно более выраженной аффинностью к фактору некроза опухоли-α. Препарат зарегистрирован в России в 2006 г. для лечения анкилозирующего спондилита. По этому же показанию адалимумаб зарегистрирован в США и в странах Европейского Союза.

Наиболее значительным исследованием эффективности адалимумаба при анкилозирующем спондилите является исследование ATLAS (Van der Heijde D. и соавт. Efficiacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis.

Arthritis Rheum. 2006; 54: 2136–2146) — 24-недельное рандомизированное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором больных анкилозирующим спондилитом лечили адалимумабом — по 40 мг 1 раз в две недели подкожно. Положительный эффект лечения адалимумабом начал проявляться уже через 2 недели после первой инъекции, достигал максимума через 8–12 недель и сохранялся до конца исследования (24 недели). Лечение адалимумабом приводило к уменьшению индекса BASDAI, значительному уменьшению болей в позвоночнике (в том числе и ночных), скованности, числа болезненных энтезисов, улучшению функционального состояния больных по индексу BASFI, уменьшению выраженности лабораторных признаков активности воспалительного процесса. Авторы исследования подчеркнули значительную роль адалимумаба в уменьшении проявлений активного спондилита и энтезитов. Выраженного положительного влияния на периферический артрит у адалимумаба, как и у инфликсимаба и этанерцепта, не отмечено.

Имеется исследование по лечению анкилозирующего спондилита адалимумабом в течение 1 года –по 40 мг подкожно 1 раз в две недели (Heibe H. и соавт., 2005). В этом исследовании также отмечено положительное влияние адалимумаба на клинические проявления и лабораторную активность заболевания. Интересно отметить, что у части больных через 12 недель по данным МРТ уменьшилась выраженность воспалительных изменений в позвоночнике и крестцово-подвздошных сочленениях.

В литературе имеются сообщения об эффективности лечения адалимумабом увеита, не связанного с анкилозирующим спондилитом и не поддающегося лечению глюкокортикоидами и цитостатиками (Zierhut M. и соавт., 2006).

Заслуживает внимания работа А. Г. Бочковой и соавт. (2010), посвященная лечению адалимумабом анкилозирующего спондилита. Авторы оценили влияние препарата на показатели клинического и функционального состояния больных, а также на определяемые при магнитно-резонансной томографии воспалительные изменения в позвоночнике и энтезитах и подтвердили высокую эффективность препарата у подавляющего большинства больных. Наиболее выраженный положительный эффект отмечался в отношении спондилита, периферического артрита и энтезита пяток. Адалимумаб быстро и значительно уменьшал выраженность воспаления в структурах позвоночника и энтезитах по данным МРТ. Состояние большинства больных улучшалось уже после первых двух инъекций адалимумаба и сохранялось после 12 недель терапии. Переносимость препарата была удовлетворительной.

Адалимумаб (хумира) — *выпускается* в растворе для инъекций в виде готового к употреблению шприца (в шприце 0,8 мл раствора, в котором содержится 40 мг препарата). *Применяется* подкожно по 40 мг 1 раз в 2 недели. Длительность лечения окончательно не определена. Она может колебаться от 12 недель до 1 года в соответствии с выполненными контролируемыми исследованиями. При отсутствии эффекта в течение 12 недель (6 инъекций) лечение, вероятно, не следует продолжать далее.

Показания к назначению адалимумаба при анкилозирующем спондилите те же, что и для всех других антагонистов фактора некроза опухоли-α (см. выше).

В ходе лечения возможны *побочные эффекты*:
- развитие инфекций, включая пневмонии, сепсис, туберкулез легких или обострение скрытых инфекций, в том числе герпеса;
- тошнота, боли в животе неопределенного характера, иногда диарея; ухудшение функции печени;
- ухудшение течения сердечной недостаточности;
- головная боль; депрессия;
- лихорадка;
- волчаночно-подобный синдром;
- кожный зуд;
- лейкопения; тромбоцитопения, анемия.

Противопоказания к лечению адалимумабом:
- гиперчувствительность;
- беременность и лактация;
- наличие инфекционных заболеваний и туберкулеза;
- хронический вирусный гепатит;
- сердечная недостаточность;
- наличие в анамнезе или в настоящее время злокачественных заболеваний;
- демилиенизирующие заболевания нервной системы.

Лечение анкилозирующего спондилита другими биологическими препаратами

В настоящее время известны результаты единичных исследований, посвященных лечению анкилозирующего спондилита другими биологическими препаратами. Однако общепринятых рекомендаций по этому поводу нет.

Опубликованы данные об успешном использовании препарата **ритуксимаб** (Rodriguez-Escalera C.; 2008). Ритуксимаб (мабтера) — это химерные моноклональные антитела к CD20-антигену

B-лимфоцитов. Под их влиянием происходит элиминация B-лимфоцитов за счет комплементзависимой и антителозависимой клеточной цитотоксичности и индукции апоптоза, значительно подавляется иммуновоспалительный процесс и аутоантителообразование.

Имеются сообщения об эффективности лечения анкилозирующего спондилита препаратом **анакинра**, который является антагонистом рецептора ИЛ-1 (A. L. Tan и соавт., 2004; M. Haibel и соавт., 2005).

Физиотерапевтическое лечение

Физиотерапевтическое лечение — важнейшее мероприятие в комплексной лечебной программе у больных анкилозирующим спондилитом. Назначать его можно при минимальной активности или в неактивной фазе заболевания.

Действие физиотерапевтических процедур многогранно (обезболивающее, противовоспалительное, рассасывающее) и способствует устранению или уменьшению болевого синдрома, улучшению подвижности позвоночника, уменьшению скованности. Оно предупреждает развитие анкилозов, улучшает микроциркуляцию и периферический кровоток в целом.

При резко выраженном болевом синдроме, высоком мышечном тонусе, контрактурах могут быть весьма эффективны импульсные токи низкой частоты — *диадинамические токи* и *синусоидальные модулированные токи*. Эти процедуры хорошо переносятся больными даже при наличии патологии сердечно-сосудистой системы, хорошо купируют боли в позвоночнике и суставах, снимают мышечные спазмы, улучшают подвижность позвоночника. Диадинамические токи и синусоидальные модулированные токи противопоказаны при брадикардии и наличии гнойных процессов любой локализации. В течение одного сеанса можно воздействовать на паравертебральные зоны и 2 сустава, продолжительность процедуры 20–30 минут.

Может быть рекомендована *индуктотермия на проекцию коры надпочечников* (с целью стимуляции глюкокортикоидной функции) и на область позвоночника. Назначается слаботепловая фаза, продолжительность воздействия 30 мин. Индуктотермия противопоказана при патологии сердечно-сосудистой системы и почек, щитовидной железы.

Широко применяется *ультрафонофорез с гидрокортизоном* на пораженные суставы и позвоночник, что способствует купированию боли, мышечного спазма, улучшает подвижность позвоночника, рассасывает соединительнотканные образования, улучшает лимфообращение. С этой же целью на пораженные суставы и паравертебрально можно назначать *электрофорез* с новокаином, йодистым калием, диметилсульфоксидом (димексидом).

При выраженных болях может быть эффективна *магнитотерапия* на суставы и позвоночник, оказывающая не только обезболивающее, но и противовоспалительное действие, улучшающая микроциркуляцию.

Эффективным методом является *лазерная терапия*, которая также обладает обезболивающим и противовоспалительным эффектом. Производится облучение паравертебральных зон и суставов гелий-неоновым лазером. Облучается от 4 до 10 точек, время облучения одной точки 1–3 минуты, общее время лечения — 20–30 минут.

Весьма эффективна в лечении анкилозирующего спондилита *бальнеотерапия*, она включает применение радоновых, сульфидных, йодобромных ванн. В неактивной фазе применяется также *грязелечение*.

В ряде случаев целесообразна и успешна *иглорефлексотерапия* (см. соответствующие руководства).

Лечебная физкультура и массаж

Лечебная физкультура (ЛФК) является доказанным эффективным методом лечения, положительно воздействующим на течение анкилозирующего спондилита. Она позволяет сохранить и даже увеличить объем движений в пораженных суставах и позвоночнике, укрепляет мышцы спины и всю мускулатуру в целом. Лечебная гимнастика и кинезотерапия должны проводиться систематически и ежедневно 1–2 раза в день по 30 минут, но при острой боли — после ее уменьшения. Принято считать, что наиболее эффективны комплексы упражнений для плечевого пояса, шейного отдела позвоночника и грудной клетки. Лечебную физкультуру наиболее целесообразно проводить под руководством специально подготовленного инструктора. Правильно проводимая лечебная физкультура предупреждает развитие анкилозов.

Лечебная физкультура вначале проводится осторожно, начиная с малых двигательных объемов с учетом функциональных возможностей больного, с последующим увеличением нагрузки и объемов по мере улучшения возможностей пациента. Необходимо избегать подъема тяжестей, прыжков, чрезвычайно резких и экстремальных движений.

Комплексы специальных упражнений для шейного отдела позвоночника, изолированного поражения позвоночника, периферических су-

ставов приведены в специальных руководствах по лечебной физкультуре.

Хорошим методом является лечебная физкультура в бассейне, а также в так называемом «сухом бассейне» (больной делает физические упражнения, будучи подвешенным на специальных подвесах в лежачем или сидячем положении, при этом полностью расслабляются мышцы, купируется болевой синдром, увеличивается подвижность в пораженных суставах).

Для *оценки эффективности лечебной физкультуры* рекомендуется регулярно измерять рост и расстояние «затылок-стена», что позволяет также выявить начало развития, усиление или уменьшение кифоза шейного отдела позвоночника. Если кифоз не уменьшается или даже увеличивается, несмотря на занятия лечебной физкультурой, необходимо применить антикифозный корсет.

Занятия ЛФК должны сочетаться с массажем. При отсутствии воспалительных изменений в мышцах, но повышенном мышечном тонусе можно применить классический массаж мышц с мягкой техникой, улучшающий кровообращение в мышцах и снимающий спазм.

Особенно хорошо снимает боли и гипертонус мышц подводный массаж, при этом предпочтение отдается вихревому или струйному массажу.

При периферической форме анкилозирующего спондилита с острым болевым синдромом весьма эффективен сегментарный массаж с воздействием на паравертебральные области соответствующих спинномозговых сегментов.

Наряду с массажем паравертебральных зон, при анкилозирующем спондилите проводится массаж трапециевидных мышц спины, ягодичных мышц, области тазобедренных и плечевых суставов, области нижних шейных и поясничных позвонков, избирательный массаж болевых точек и зон.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение показано в неактивной стадии анкилозирующего спондилита и при сохраненной способности больного к самообслуживанию.

Рекомендуется ежегодное лечение радоновыми ваннами (Пятигорск, Хмельник, Белокуриха, Цхалтубо), сероводородными ваннами (Сочи, Мацеста, Кемери, Пятигорск, Нальчик), показаны грязевые курорты (Пятигорск, Саки, Нафталан).

Противопоказано санаторно-курортное лечение при высокой активности заболевания, поражении внутренних органов (системная форма) и при наличии общих противопоказаний к санаторно-курортному лечению.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение, ортопедические вмешательства производятся при тяжелых, выраженных деструктивных изменениях позвоночника, коленных, тазобедренных суставов и тяжелой функциональной недостаточности позвоночника и этих суставов. При тяжелых деформациях различных отделов позвоночника наиболее распространенным методом хирургического лечения является остеотомия. Пря тяжелых изменениях тазобедренного или коленного сустава производится эндопротезирование.

У больных с аортитом и выраженной недостаточностью клапана аорты выполняют протезирование аортального клапана, при развитии полной атриовентрикулярной блокады — имплантацию искусственного водителя ритма.

Диспансерное наблюдение

Больные анкилозирующим спондилитом в неактивной фазе болезни осматриваются ревматологом 2 раза в год. Во время посещения поликлиники производится общий анализ крови и мочи. Осмотры стоматолога, уролога, отоларинголога производятся 1 раз в год, осмотры кардиолога и окулиста — 2 раза в год.

Рентгенография позвоночника, крестцово-подвздошных, тазобедренных суставов производится 1 раз в 2 года, рентгенография периферических суставов — по показаниям.

ЭКГ выполняется 1 раз в год, Эхо-КГ — 1 раз в год.

Больные анкилозирующим спондилитом с активностью процесса наблюдаются ревматологом 4 раза в год, а при выраженном системном поражении внутренних органов — 1 раз в 2 месяца. Общий анализ крови и мочи выполняется 4 раза в год, рентгенография позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений и тазобедренных суставов — 1 раз в год, периферических суставов — по показаниям. Исследование подвижности позвоночника и грудной клетки и функции внешнего дыхания производится 1 раз в год, ЭКГ и Эхо-КГ — 1 раз в год. Уролог, стоматолог, отоларинголог консультируют больного 1 раз в год, окулист 2 раза в год.

При каждом визите больного к ревматологу необходимо обращать внимание на состояние позвоночника, наличие энтезопатий, объем движений в плечевых, тазобедренных суставах, динамику внесуставных проявлений.

Все больные должны пройти обучение в специально организованной для них школе и за-

ниматься лечебной физкультурой. При наличии обострения и неэффективности амбулаторного лечения больные направляются на стационарное лечение.

Прогноз

Прогноз при анкилозирующем спондилоартрите определяется генетическими факторами, клинической формой и степенью тяжести заболевания, выраженностью функциональных нарушений со стороны позвоночника и периферических суставов. При формах заболевания с постоянно высокой активностью, плохо поддающихся лечению, с системными проявлениями прогноз неблагоприятный, прежде всего в отношении функциональных возможностей больного. Такие больные часто нуждаются в оформлении группы инвалидности. Формы с низкой активностью, хорошо поддающиеся лечению нестероидными противовоспалительными препаратами, без системных проявлений имеют благоприятный прогноз. Такие больные при постоянном лечении, обязательных занятиях лечебной физкультурой, ежегодном санаторно-курортном лечении хорошо адаптируются к болезни, сохраняют удовлетворительные функциональные возможности и даже могут быть работоспособны (в зависимости от рабочей профессии). Люди интеллектуального труда или занятые работой, не требующей физических напряжений, сохраняют трудоспособность длительное время.

Amor B. и соавт. (1994) выделили следующие *прогностически неблагоприятные факторы* при анкилозирующем спондилите:

- поражение тазобедренного сустава и ранний шейный кифоз;
- «сосискообразное» поражение пальцев;
- низкая эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов;
- СОЭ более 30 мм/час;
- ограничение подвижности в позвоночнике;
- стойкий олигоартрит;
- начало заболевания в возрасте < 16 лет.

При отсутствии этих факторов прогноз благоприятный, при наличии поражения тазобедренного сустава или 3 перечисленных факторов более вероятен неблагоприятный исход заболевания.

Наиболее значимыми *факторами риска потери трудоспособности* являются:

- женский пол;
- пожилой возраст;
- длительное течение заболевания;
- низкий уровень образования;
- ограничение физической активности, недостаточные и нерегулярные занятия ЛФК;
- выраженный болевой синдром;
- работа, требующая значительных физических усилий;
- переохлаждение во время работы.

Летальность при анкилозирующем спондилите в 1,5 раза выше по сравнению с общей популяцией (Lehtinen K., 1993); основные причины смерти больных — сердечно-сосудистая патология и амилоидоз почек.

Рекомендации ASAS/EULAR по ведению больных анкилозирующим спондилитом

В заключение считаем необходимым привести основные положения рекомендаций ASAS/EULAR по ведению больных анкилозирующим спондилитом (2010).

1. Общие замечания.

Лечение анкилозирующего спондилита должно быть индивидуализировано в соответствии с:

- текущими проявлениями болезни (поражение позвоночника, периферических суставов, энтезиты, внесуставные проявления);
- выраженностью симптоматики, клиническими данными и прогностическими признаками (степень активности заболевания, выраженность боли, функциональная способность, нетрудоспособность, ограничение физической активности; структурные нарушения, поражение позвоночника, деформация позвоночника);
- общим клиническим статусом (возраст, пол, сопутствующие заболевания, прием лекарственных препаратов, психосоциальные факторы).

2. Мониторинг заболевания должен включать:

- анамнез заболевания (включая опросники);
- клинические параметры;
- лабораторные данные;
- визуализирующие методы исследования (по протоколу ASAS и исходя из клинических проявлений).

Частота мониторинга должна определяться индивидуально в зависимости от:

- развития симптоматики;
- тяжести заболевания;
- проводимого лечения.

Рентгеновское исследование позвоночника должно проводиться не чаще 1 раза в 2 года, если только нет индивидуальных показаний к более частым исследованиям.

https://t.me/medknigi

3. Немедикаментозное лечение.

- Краеугольным камнем немедикаментозного лечения являются обучение пациента и регулярные физические упражнения.
- Упражнения дома полезны, но более эффективны занятия под контролем специалиста (в зале или бассейне, индивидуальные или групповые).
- Полезно участие в ассоциациях пациентов, группах взаимопомощи.

4. Внесуставные проявления и сопутствующие заболевания.

- Часто наблюдающиеся внесуставные проявления (псориаз, увеиты, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) должны лечиться совместно с соответствующими специалистами.
- Следует помнить о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза.

Для оценки кардиоваскулярного риска и последующего ведения можно пользоваться рекомендациями EULAR для больных ревматоидным артритом (см. с. 1152).

5. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

- НПВП, включая коксибы, рекомендуются как средства первого ряда при фармакотерапии пациентов АС с болью и скованностью.
- У пациентов с персистирующей активностью и симптоматикой предпочтителен постоянный прием НПВП.
- При лечении НПВП следует помнить о неблагоприятном влиянии препаратов на сердечно-сосудистую систему, ЖКТ и почки (см. с. 1045).

6. Аналгетики.

- Если НПВП неэффективны, противопоказаны и/или плохо переносятся, для купирования боли могут использоваться аналгетики, например, парацетамол и опиоидоподобные препараты.

7. Глюкокортикоиды.

- ГК могут вводиться в локальные очаги мышечно-скелетного воспаления.
- Системное применение ГК при аксиальном АС не подкреплено доказательствами.

8. Болезнь-модифицирующие противоревматические средства (БМПРС).

- Нет доказательств эффективности этих препаратов, включая сульфасалазин и метотрексат, при аксиальной форме заболевания.
- У пациентов с периферическим артритом может применяться сульфасалазин.

9. Лечение блокаторами фактора некроза опухоли.

- Терапия блокаторами ФНО должно назначаться при сохранении высокой активности заболевания, несмотря на стандартное лечение в соответствии с рекомендациями ASAS.
- Не существует доказательств, обосновывающих обязательное применение БМПРС до или во время лечения блокаторами ФНО у пациентов с аксиальным АС.
- Нет доказательств различия эффективности разных блокаторов ФНО при аксиальной и суставной (в т.ч. с поражением энтезов) формах заболевания, но при наличии воспалительного поражения кишечника необходимо учитывать различия эффективности препаратов в отношении желудочнокишечной симптоматики.
- Переход на другой ингибитор ФНО может оказаться успешным, особенно у пациентов с отсутствием ответа.

10. Хирургическое лечение.

- Тотальная артропластика тазобедренного сустава должна рассматриваться у пациентов с рефрактерной болью или функциональной несостоятельностью при рентгенологических признаках структурных повреждений независимо от возраста.
- Корригирующая остеотомия позвоночника может быть рассмотрена при выраженной инвалидизирующей деформации.

11. Изменения в течении заболевания.

- При резком ухудшении течения заболевания следует предполагать причины, не связанные с воспалением, например, переломы позвонков, и проводить соответствующее обследование, включая применение визуализирующих методов и консультацию специалиста по хирургии позвоночника.

https://t.me/medknigi

76 Лечение псориатического артрита

Псориатический артрит – хроническое прогрессирующее иммуновоспалительное заболевание, ассоциированное с псориазом, характеризующееся развитием эрозивного артрита, сакроилеита, спондилоартрита, множественных энтезитов и серонегативностью по ревматоидному фактору (отсутствием ревматоидного фактора в сыворотке крови).

Псориатический артрит относится к группе серонегативных артропатий (спондилоартропатий), в которую также включены анкилозирующий спондилоартрит, реактивные артриты и артриты, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит).

Распространенность псориаза в популяции составляет 2-3%, распространенность псориатического артрита среди больных псориазом, согласно результатам кооперативного международного исследования Salvarani и соавт. (1995), составляет 36%.

Заболевание обычно начинается в возрасте от 20 до 50 лет, причем не существует половых различий в частоте псориатического артрита, однако мужской пол и молодой возраст считаются предикторами его неблагоприятного течения. По данным Gladman (1998), при псориатическом артрите смертность мужчин возрастает на 59%, а женщин – на 65% по сравнению с популяционной. Основные причины летальных исходов – нарушения мозгового и коронарного кровотока, хроническая почечная недостаточность (вследствие амилоидной нефропатии), бронхопульмональные болезни с дыхательной недостаточностью, злокачественные опухоли.

Хронологические взаимоотношения псориаза и псориатической артропатии выглядят следующим образом: у 60-70% больных псориаз предшествует артриту, у 10-20% больных псориаз и артрит развиваются одновременно, у 20% псориаз развивается после возникновения артрита (разумеется, в такой ситуации сложно интерпретировать нозологическую принадлежность артрита и его предложено классифицировать как недифференцированный серонегативный артрит).

В 1973 г. Moll и Wright *определили псориатический* артрит как воспалительный артрит, ассоциированный с псориазом и негативный по ревматоидному фактору, и выделили 5 клинических форм псориатического артрита в зависимости от клинических проявлений, которые признаются ревматологами и в настоящее время:

- моноартрит или асимметричный олигоартрит (70%);
- артрит дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп (5%);
- симметричный ревматоидоподобный артрит (15-53%);
- мутилирующий артрит с сакроилеитом (5%);
- псориатический спондилит с поражением или без поражения периферических суставов (2-5%).

Клинические проявления основных форм псориатического артрита

1. **Асимметричный моноолигоартрит** имеет следующие характерные особенности:
 - воспалительный процесс развивается в 1-3 суставах (во всяком случае, вовлечено менее 5 суставов);
 - поражаются преимущественно крупные суставы (коленные, плечевые, локтевые), однако следует учесть, что возможен артрит любой локализации, в том числе поражение височно-нижнечелюстного сустава, грудинно-ключичного сочленения и др.;
 - суставы поражаются асимметрично;
 - это наиболее частый вариант псориатического артрита;
 - сравнительно благоприятное течение.
2. **Артрит дистальных межфаланговых суставов** кистей и стоп. Для этой формы псориатического артрита характерны следующие особенности:
 - больше 50% от общего счета пораженных суставов составляют дистальные межфаланговые суставы кистей и стоп;
 - эта форма редко встречается в изолированном виде, чаще сочетается с вовлечением в воспалительный процесс других суставов;
 - эта форма чаще встречается в дебюте псориатического артрита и в сочетании с поражением ногтей псориазом.
3. **Симметричный ревматоидоподобный *вариант*** (некоторыми ревматологами называется полиартритическим вариантом с симметричным поражением суставов) характеризуется следующими клиническими особенностями:

- в воспалительный процесс вовлекаются более 50% суставов;
- наблюдается симметричность поражения суставов с развитием артрита преимущественно пястно-фаланговых, плюснефаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей и стоп, лучезапястных суставов; течение артрита может быть тяжелым, даже с развитием анкилозов; симметричность поражения суставов не бывает полной;
- иногда в сыворотке крови больных определяется ревматоидный фактор, что затрудняет дифференциальную диагностику с ревматоидным артритом —в такой ситуации следует учесть возможность сочетания ревматоидного артрита с псориазом, развившимся позже, чем ревматоидный артрит.

4. **Мутилирующий псориатический артрит** характеризуется внутрисуставным остеолизом чаще всего мелких суставов кистей и стоп, включая суставы пясти (плюсны), запястно-пястные и лучезапястные. Остеолизис хорошо распознается рентгенологически и клинически. Клинические проявления мутилирующего псориатического артрита весьма демонстративны, характерно укорочение и искривление пальцев, подвывихи суставов, формирование анкилозов. Чрезвычайно характерна асимметричность и беспорядочность описанных изменений, наличие сгибательных или разгибательных контрактур пальцев, их смещение по оси в различные стороны. Внешне такие изменения могут напоминать ревматоидный артрит, но выраженная асимметрия поражений и укорочение пальцев кистей или стоп вследствие остеолиза отличает мутилирующий псориатический артрит от ревматоидного артрита. Возможно сочетание мутилирующего псориатического артрита с сакроилеитом.
5. **Псориатический спондилит** имеет следующие характерные особенности:
 - выраженные боли в любом отделе позвоночника (поясничном, шейном, грудном);
 - отсутствие строгой последовательности в появлении болевого синдрома и последовательного вовлечения отделов позвоночника снизу вверх (от пояснично-крестцового к грудному, затем к шейному отделу — как при болезни Бехтерева), боль может появиться в любое время в любом отделе позвоночника;
 - значительное уменьшение подвижности позвоночника;
 - нарушение осанки (сгорбленность, сколиоз);
 - очень частое сочетание спондилита с сакроилеитом с одной стороны;
 - асимметричные и резко выраженные синдесмофиты, выявляемые рентгенологически;
 - выявление чаще всего именно в этой группе больных псориатическим артритом антигена гистосовместимости HLA B-27.

В.Т.Ивашкин, В.К.Султанов (2005) подробно описывают **злокачественную форму псориатического артрита с системными проявлениями**. Этот вариант заболевания чаще встречается у молодых мужчин в возрасте до 35 лет при таких достаточно редких формах как пустулезный псориаз и универсальная псориатическая эритродермия. Злокачественная форма псориатического артрита характеризуется следующими проявлениями:

- упорная фебрильная лихорадка гектического типа с ознобами и профузной потливостью;
- прогрессирующее похудание;
- острый полиартрит с вовлечением большого количества мелких и крупных сосудов, с выраженными суставными болями (порой мучительными), усиливающимися даже при минимальных движениях в суставах и иногда приводящими больных к обездвиженности, со значительным выпотом в полость сустава, быстрым развитием атрофии мышц и сильно беспокоящими больных и резко выраженными воспалительными изменениями в периартикулярных тканях;
- рентгенологические изменения со стороны суставов — тяжелый эрозивный артрит, сакроилеит (обычно двусторонний);
- развитие псориатического анкилозирующего спондилоартрита;
- гипергаммаглобулинемия >30%, увеличение в крови уровня IgA, G и E; обнаружение в крови ЦИК; высокий цитоз до 15-20×10^4/мл в синовиальной жидкости; резкое увеличение СОЭ;
- системные проявления иммуновоспалительного процесса: генерализованная периферическая лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, миокардиты или миокардиодистрофия, перикардит, коронарит, плеврит, гепатит, гломерулонефрит, периферические моно- и полиневриты, менингоэнцефалиты; при длительном течении развивается амилоидоз почек и хроническая почечная недостаточность.

В клинической практике могут встретиться необычные и очень **редкие формы псориатической артропатии**.

- *PASTOPEMMKOUPA* (в детском и юношеском возрасте), многокомпонентный синдром, названный по первым буквам английских названий входящих в него признаков: псориаз, артрит, спондилоартрит, теносиновиит, остеит,

https://t.me/medkniga

периостит, энтезопатия, миозит, поражение глаз (увеит, эписклерит, конъюнктивит), полисерозит, амилоидоз. Неполным вариантом этого синдрома считается пустулезный артроостеит, который включает: а) ладонно-подошвенный пустулез; б) множественный и часто рецидивирующий периостит в области грудино-ключичных и грудино-реберных сочленений, частый гиперостоз ключиц; в) периферический артрит конечностей (чаще неэрозивный, однако не исключается эрозивный вариант), нередко в сочетании с сакроилеитом, при этом нет ассоциации с антигеном гистосовместимости HLA B-27.

- *SAPHO-синдром*, названный по первым буквам английских наименований входящих в него признаков: S — sinovitis, синовиит; A — acne, акне; P — pustulosis, пустулез псориатический ладоней и подошв; H — hyperostosis, гиперостоз; O — osteitis, остеит. При этом синдроме синовиит и гиперостоз развиваются в области суставов передней стенки грудной клетки (грудино-ключичных, грудино-реберных суставов и сустава рукоятки грудины) и в суставах шейного и поясничного отделов позвоночника. Клинически это проявляется болезненностью и отечностью в области суставов передней грудной стенки и болями в шейном и поясничном отделах позвоночника в сочетании с пустулезным псориазом и угрями.

Несмотря на многообразие клинических форм псориатического артрита, следует еще раз подчеркнуть его наиболее *типичные особенности*, имеющие большое значение для диагностики:

- асимметричное и хаотичное поражение суставов;
- вовлечение в воспалительный процесс дистальных межфаланговых сочленений кистей и стоп, при этом меняется их форма, появляется выраженная отечность периартикулярных тканей, синюшно-багровый оттенок кожи (симптом «редиски»);
- «осевой» характер поражения суставов кистей и стоп, т.е. одновременное поражение всех суставов одного и того же пальца (пястно- или плюснефалангового, проксимального и дистального межфаланговых суставов) с вовлечением в воспалительный процесс сухожилий и развитием выраженного синюшно-багрового отека («сосискообразный палец»). Этот «осевой» артрит пальцев кистей и стоп с воспалением сухожилий, выраженным отеком мягких тканей всего пальца называют дактилитом, он сопровождается сильными болями, ограничением движений в пораженных суставах, может при продолжительном существовании приводить к контрактурам пальцев;
- энтезиты (боли в области прикрепления сухожилий и связок к костям);
- ахиллобурсит, подпяточный бурсит, боли в области пяток (талалгии);
- воспаление грудино-ключичных, акромиально-ключичных суставов;
- рентгенологические признаки асимметричного сакроилеита и спондилита.

Большое значение для диагностики псориатического артрита имеют энтезиты — воспаления в местах прикрепления связок и сухожилий к костям с развитием в дальнейшем резорбции субхондральной кости. *Энтезиты локализуются* в следующих местах:

- задневерхняя поверхность пяточной кости в месте фиксации ахиллова сухожилия;
- область прикрепления подошвенного апоневроза к нижнему краю пяточного бугра;
- бугристость большеберцовой кости;
- область прикрепления связок мышц «вращающей манжетки» плеча;
- 1-е грудино-реберное сочленение;
- 7-е грудино-реберное сочленение;
- задневерхние и передневерхние ости подвздошных костей;
- гребни подвздошных костей;
- остистый отросток V поясничного позвонка.

Инструментальные исследования

В постановке диагноза, несомненно, учитывают данные инструментальных исследований.

Рентгенологическая картина при псориатическом артрите:

- эрозии в области дистальных межфаланговых суставов, которые появляются по краям сустава, в последующем захватывают и центральные участки суставных поверхностей костей; верхушки концевой и средней фаланг стачиваются и одновременно происходит истончение диафизов средних фаланг, а вторая суставная поверхность приобретает вогнутый вид (симптом «карандаша в колпачке» на рентгенограммах);
- эрозии и анкилозы в нескольких суставах одного и того же пальца;
- костные разрастания вокруг эрозий суставных поверхностей у основания и верхушек фаланг и в области прикрепления к костям связок, сухожилий, капсул суставов (периостит);
- остеолиз суставных костей (при мутилирующей форме) с резорбцией эпифизов и диафизов костей суставов;

https://t.me/medknigi

Таблица 76.1. Диагностические критерии псориатического артрита CASPAR

Признаки	Баллы
1. Псориаз	
• псориаз в момент осмотра	2
• псориаз в анамнезе	1
• семейный анамнез псориаза (наличие псориаза у родственников I или II степени родства)	1
2. Псориатическое поражение ногтей: точечные вдавления (симптом «наперстка»), онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный результат исследования сыворотки крови на РФ любым методом кроме латекс-теста (предпочтительнее твердофазный ИФА)	1
4. Дактилит в момент осмотра (припухлость всего пальца) или дактилит в анамнезе	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

Диагностическое правило согласно критериям CASPAR:
диагноз псориатического артрита может быть установлен при наличии воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) + 3 признака из 5 вышеперечисленных

Таблица 76.2. Диагностические критерии псориатического артрита Э.Р.Агабабовой и В.В.Бадокина (1989, 2003)

Критерии	Баллы	Чувствительность, %	Специфичность, %
1. Псориаз			
Псориатические высыпания на коже	5	100	100
Псориаз ногтевых пластинок	2		
Псориаз у близких родственников	1		
2. Артрит дистальных межфаланговых суставов	5	68,5	98,2
3. Артрит трех суставов одного пальца	5	26,9	100
4. Асимметричный артрит	2	62,0	58,6
5. Типичные параартикулярные явления	5	63,0	90,0
6. «Сосискообразная» дефигурация пальцев стоп	3	28,7	83,4
7. Разнонаправленные подвывихи суставов пальцев кистей	4	16,5	100
8. Боль и утренняя скованность в позвоночнике	1	61,1	23,1
9. Остеолиз в области суставов	5	16,7	99,4
10. Анкилоз дистальных межфаланговых суставов (кисти, стопы) и плюснефаланговых суставов	5	5,6	100
11. Рентгенологические признаки определенного сакроилеита	2	48,1	46,7
12. Синдесмофиты или паравертебральные оссификаты	4	17,6	80
13. Серонегативность по РФ	2	88,9	0
14. Связь усиления кожных проявлений с обострением суставного синдрома или его появлением	4	39,8	95,5

Категория диагноза	Сумма баллов
1. ПА классический	16 и более
2. ПА определенный	11-15
3. ПА вероятный	8-10
4. ПА отвергается	7 и менее

Примечание: ПА – псориатический артрит

Таблица 76.3. Диагностические критерии D. Mathies (1974)

Диагностические критерии
1. Поражение дистальных межфаланговых суставов пальцев
2. Одновременное поражение пястно-фалангового (плюснефалангового), проксимального и дистального межфаланговых суставов («осевое поражение»)
3. Раннее поражение суставов стоп, в том числе большого пальца
4. Боли в пятках (подпяточный бурсит)
5. Наличие псориатических бляшек на коже или типичное для псориаза изменение ногтей (подтверждается дерматологом)
6. Псориаз у ближайших родственников
7. Отрицательные реакции на РФ
8. Характерные рентгенологические данные: остеолизис, периостальные наложения. Отсутствие эпифизарного остеопороза
9. Клинические (чаще рентгенологические) признаки сакроилеита (одностороннего)
10. Рентгенологические признаки спондилита, выраженные паравертебральные оссификаты
Диагностическое правило
Диагноз достоверен при наличии трех критериев, один из которых должен быть 5-м, 6-м или 8-м
При наличии РФ необходимо 5 критериев, среди которых должны обязательно быть 9-й и 10-й

- околосуставной остеопороз, главным образом при мутилирующей форме (при остальных формах считается нехарактерным признаком);
- рентгенологические признаки псориатического спондилита (вертебральные и паравертебральные несимметричные грубо выраженные оссификаты (симптом «ручек кувшина»), возможно выявление анкилозов межпозвонковых суставов;
- асимметричный сакроилеит (односторонний), значительно реже двусторонний сакроилеит с разной степенью изменений с каждой стороны.

Оценка структурных повреждений периферических суставов при псориатическом артрите производится по Штейнброкеру в модификации Rahman и соавт. (1998) специально для псориатического артрита:

- 0 – норма;
- 1 балл – околосуставной остеопороз или отек мягких тканей;
- 2 балла – наличие эрозий;
- 3 балла – наличие эрозий и сужение суставной щели;
- 4 балла – полное разрушение сустава, лизис кости или анкилоз.

Магнитно-резонансная томография при псориатическом артрите позволяет получить четкое изображение мягких околосуставных тканей, хряща и костей, рано выявляет эрозии суставных костей, энтезиты, синовииты и спондилоартриты. С помощью МРТ можно выявить ранний признак активного сакроилеита и спондилита – субхондральный и костный отек.

Компьютерная томография выявляет по сути те же изменения, что рентгенография, но нередко на более ранних стадиях псориатического артрита, часто этот метод более информативен по сравнению с рентгенографией, особенно для выявления сакроилеита и спондилита.

Ультразвуковое исследование суставов высокого разрешения – высокоинформативный метод, выявляет синовиит, отек периартикулярных тканей, энтезиты, рано выявляет эрозии суставных поверхностей костей, легче выявляет отек сухожилий и связок.

Диагностические критерии псориатического артрита

Лечение псориатического артрита является важной и ответственной задачей, предполагающей применение у большинства больных иммунодепрессантов, биологических агентов, для чего необходимо быть уверенным в точном диагнозе заболевания.

Наиболее известными и широко применяемыми диагностическими критериями псориатического артрита являются критерии CASPAR (Classificatioh Criteria for Psoriatic Arthritis), предложенные в 2006 г. Международной группой по изучению псориатического артрита (Taylor W., Gladman D., Helliwell P. и соавт.). Эти критерии были разработаны экспертами 30 ревматологических центров из 13 стран на популяции пациентов, болеющих псориатическим артритом в среднем 12,5 лет (**табл. 76.1**).

По нашему мнению, актуальными для практического врача являются диагностические критерии псориатического артрита, разработанные в Институте Ревматологии РАМН Э.Р.Агабабовой и соавт. (1989) и затем дополненные В.В.Бадокиным (2003). Важной особенностью этих критериев является оценка чувствительности и специфичности каждого из признаков псориатического артрита, приведенных в качестве критерия. Кроме того, авторы оценили каждый критерий в баллах и в зависимости от суммы баллов выделили 4 кате-

https://t.me/medknigi

Таблица 76.4. Диагностические критерии псориатического артрита Vasey и Espinosa

Критерий	Описание критерия
I критерий	Псориаз кожи или псориатические изменения ногтей
II тип критериев Периферический тип	• Боль или припухание с ограничением или без ограничения движений в дистальных межфаланговых суставах более 4 недель • Боль или припухание с ограничением или без ограничения движений периферических суставов с асимметричным характером артрита в течение 4 недель • Симметричный периферический артрит в течение 4 недель при отсутствии ревматоидного фактора или подкожных узелков. Деформация по типу «карандаш в колпачке», укорочение дистальных фаланг, периостит и костный анкилоз при рентгенографии
III тип критериев Центральный тип	• Боль в спине и скованность с ограничением движений в течение 4 недель и более • Симметричный сакроилеит II ст. по Нью-Йоркским критериям • Односторонний сакроилеит III-IV ст. по Нью-Йоркским критериям

Диагностическое правило:
Диагноз устанавливается при наличии I критерия при сочетании с одним из критериев II или III типа

гории диагноза псориатического артрита (определенный, классический, вероятный и отвергаемый, т.е. отсутствие псориатического артрита).

Диагностические критерии псориатического артрита Э.Р.Агабабовой и В.В.Бадокина (1989, 2003) представлены в **табл. 76.2**.

Многие исследователи считают до сих пор актуальными диагностические критерии псориатического артрита D.Mathies (1974) (**табл. 76.3**).

В 1984 г. были опубликованы диагностические критерии Vasey и Espinosa, вошедшие в клиническую практику и учитывающие две основные формы манифестации псориатического артрита (**табл. 76.4**).

Диагностические критерии McGonagle (1999) интересны тем, что уделяют большое внимание в диагностике псориатического артрита энтезитам (**табл. 76.5**).

Степени активности псориатического артрита

Приступая к лечению больных псориатическим артритом, важно знать степень его активности, потому что она может влиять на выбор метода лечения.

I. Минимальная степень активности:

- незначительные боли при движении;
- утренняя скованность отсутствует или продолжается не более 30 минут;
- экссудативные явления в области пораженных суставов отсутствуют или слегка выражены;
- СОЭ в норме или не более 20 мм/час;
- температура тела нормальная.

II. Умеренная степень активности:

- отчетливые суставные боли в покое и при движениях;
- длительность утренней скованности до 3 часов;
- экссудативные явления в области пораженных суставов умеренно выражены, могут быть нестойкими;
- СОЭ в пределах 20-40 мм/час;
- значительный лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле;
- температура тела субфебрильная.

Таблица 76.5. Модифицированные диагностические критерии псориатического артрита McGonagle

Критерии
Псориаз или псориаз у близких родственников + 1 из следующих признаков: • клинически выявляемая воспалительная энтезопатия; • рентгенологически подтвержденный энтезит (заменено МРТ-диагностикой энтезитов); • артрит межфаланговых суставов; • сакроилеит/спондилит; • неуточненная артропатия (SAPHO-синдром, спондилодисцит, мутилирующий артрит, онихопахидермопериостоз, хронический мультифокальный возвратный остеомиелит); • дактилит; • моноартрит; • олигоартрит (4 или менее припухших суставов)

Таблица 76.6. Критерии ремиссии псориатического артрита и спондилоартрита (Stafford и соавт., 2001)

Клинические проявления	Выраженность проявлений
1. Усталость	Отсутствует
2. Боль в суставах (включая воспалительную боль в спине)	Отсутствует
3. Длительность утренней скованности, мин.	≤ 15 мин
4. Число болезненных суставов	0
5. Число припухших суставов (дактилит/энтезит)	0
6. СОЭ мм/час	
• у женщин	≤ 30 мм/час
• у мужчин	≤ 20 мм/час
Критерии ремиссии:	
• обязательно должны присутствовать 5 признаков из перечисленных 6 в течение 2-х последовательных месяцев	

III. Максимальная степень активности:

- суставные боли сильные как при движениях, так и в покое;
- утренняя скованность продолжается более 3 часов;
- выраженные значительные экссудативные явления в периартикулярных тканях пораженных суставов;
- СОЭ превышает 40 мм в час;
- температура тела высокая;
- выраженные биохимические признаки воспалительного синдрома (значительное увеличение содержания в крови сиаловых кислот, гаптоглобина, серомукоида, фибриногена, диспротеинемия);
- значительное увеличение содержания в крови С-реактивного протеина.

Цели лечения и лечебная программа

Ritchlin C.T. (2006); Anwar Al Hammadi и Humeria Badsha (2010); K.A.Wanat и M.J.Dans (2009); L.Barclay (Guidelines Issued for Management of Psoriatic Arthritis American College of Rheumatology, 2009); Т.В.Коротаева, Е.Л.Насонов (2009) формулируют *цели лечения псориатического артрита* следующим образом:

- уменьшить или полностью купировать воспаление в суставах, позвоночнике, энтезисах;
- замедлить и предупредить рентгенологическое прогрессирование поражения;
- уменьшить выраженность псориаза кожи и ногтей;
- достигнуть клинической ремиссии; сохранить функцию сустава и предупредить инвалидность;
- улучшить качество жизни (это достигается путем достижения предыдущих целей);
- увеличить продолжительность жизни больных.

Критерии ремиссии псориатического артрита и спондилоартрита представлены в **табл. 76.6**.

Лечебная программа при псориатическом артрите включает следующие направления:

1. Режим и госпитализация (по показаниям).
2. Методы стандартной терапии.
 2.1. Нестероидные противовоспалительные препараты.
 2.2. Лечение глюкокортикоидами, вводимыми главным образом внутрисуставно.
 2.3. Базисные противовоспалительные средства (болезнь-модифицирующие препараты).
3. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами.
4. Экстракорпоральная терапия.
5. Физиотерапевтическое лечение.
6. ЛФК и массаж.
7. Хирургическое лечение.
8. Лечение псориаза кожи и ногтей.

Режим

Режим больного псориатическим артритом зависит от выраженности и активности воспалительного процесса. В периоде выраженного обострения, при высокой активности воспалительного процесса, интенсивных болях в области пораженных суставов необходимо соблюдение постельного режима (не строгого). Покой и придание физиологического положения суставу способствуют купированию болевого синдрома и экссудативных явлений на фоне медикаментозной терапии.

https://t.me/medknigi

По мере снижения активности воспалительного процесса и уменьшения суставного болевого синдрома режим больного постепенно расширяется. Необходимо придерживаться активного режима, однако уровень физической активности должен быть индивидуальным и постепенно увеличивающимся в зависимости от количества пораженных суставов, степени их функциональной недостаточности и функционального состояния позвоночника. Рекомендуются облегченные варианты утренней гимнастики, ходьба, при поражении мелких суставов кисти плетение, вязание, ручные ремесла. Физическая активность, движения в пораженных суставах противодействуют развитию в них анкилоза, предупреждают атрофию прилежащей к суставам мускулатуры. Вместе с тем физические упражнения не должны ухудшать функциональную способность суставов.

Больные должны избегать отрицательных психоэмоциональных стрессовых ситуаций (они ухудшают течение кожного псориаза и соответственно – псориатического артрита). Они должны быть окружены вниманием, заботой и находиться в благоприятной психоэмоциональной обстановке.

Следует категорически отказаться от курения и приема алкоголя, так как эти факторы ухудшают течение псориаза и псориатического артрита.

Показания к госпитализации:

- необходимость дифференциальной диагностики в наиболее сложных диагностических ситуациях;
- поли- или олигоартикулярные поражения;
- рецидивирующий и особенно значительно выраженный артрит коленных суставов;
- необходимость пункции и внутрисуставного введения лекарственных препаратов;
- подбор дифференцированной терапии базисными противовоспалительными препаратами;
- лечение генно-инженерными биологическими агентами;
- оценка переносимости ранее назначенного лечения;
- госпитализация для лабораторного и клинического обследования в связи с необходимостью предстоящей врачебно-трудовой экспертизы.

Методы стандартной терапии

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

НПВП являются симптом-модифицирующими средствами и считаются препаратами первой линии в лечении псориатического артрита, спондилоартрита. Эти препараты отчетливо уменьшают выраженность болей и экссудативных явлений в области пораженных суставов, а также уменьшают продолжительность скованности. Однако НПВП не способны подавить аутоиммуновоспалительные механизмы псориатического артрита и, следовательно, предотвратить прогрессирование заболевания.

В.И.Мазуров, И.Б.Беляева (2008) рекомендуют применять при псориатическом артрите нестероидные противовоспалительные средства в высоких дозах в течение длительного времени (2-6 месяцев), а при сохраняющемся болевом синдроме – в течение многих месяцев. Рекомендуется применение препаратов, которые проявляют наиболее выраженный терапевтический эффект и обладают наименьшими побочными действиями:

- *диклофенак натрия* (вольтарен, ортофен) – по 150-200 мг/сут;
- *ациклофенак* (аэртал) – 200 мг/сут;
- *пироксикам* – 20-40 мг/сут;
- *мелоксикам* (мовалис) – 7-15 мг/сут;
- *нимесулид* – 200 мг/сут;
- *целекоксиб* (целебрекс) – 100 мг 2 раза в сутки.

Подробно механизм действия и побочные эффекты НПВП изложены в главе «Лечение ревматоидного артрита» данного руководства. Здесь же необходимо еще раз подчеркнуть, что наименьшая выраженность побочных эффектов, в том числе гастротоксического, энтеротоксического, гепатотоксического действия, характерна для селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Эти препараты практически не ингибируют активность фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и, следовательно, не нарушают синтез простагландинов, оказывающих защитное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и почки (синтез этих простагландинов осуществляется при участии ЦОГ-1). В свою очередь, блокируя в значительной степени ЦОГ-2, селективные нестероидные противовоспалительные препараты проявляют выраженный противовоспалительный эффект, так как блокада ЦОГ-2 вызывает угнетение синтеза провоспалительных простагландинов.

Селективными ингибиторами ЦОГ-2 являются нимесулид, мелоксикам, коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб и др.). Из препаратов коксибов наиболее известен *целекоксиб* (целебрекс) – 200-400 мг в сутки в 2 приема. В последние годы в России зарегистрирован препарат из группы коксибов *эторикоксиб* (аркоксиа), который обладает выраженным противовоспали-

https://t.me/medknigi

тельным и обезболивающим эффектом, быстро начинает действие (обезболивающий эффект начинается через 25-30 минут и длится около 24 часов). Аркоксиа отличается хорошим профилем переносимости, применяется 1 раз в сутки в дозе 60-120 мг.

При лечении коксибами следует помнить о возможном неблагоприятном влиянии на сердечно-сосудистую систему в связи с увеличением продукции тромбоксана (см. главу «Лечение ревматоидного артрита»), поэтому коксибы следует применять только в средних терапевтических дозах, а при высоком сердечно-сосудистом риске – вместе с аспирином.

Для купирования интенсивного болевого синдрома можно в течение 1-2 дней применять *парентеральные формы НПВП* (диклофенак 2,5% раствор по 3 мл в ампуле внутримышечно 1-2 раза в сутки; кетонал-кетопрофен 5% раствор по 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки; пирокам-пироксикам 2% раствор по 1-2 мл в ампулах по 1-2 мл 1 раз в сутки внутримышечно).

В последние годы в ревматологической практике с целью обезболивания стали использовать *трамадол* в дозе 50-100 мг внутрь 3-4 раза в сутки, но не более 400 мг/сутки. Трамадол является синтетическим аналгетиком центрального действия, представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров. Положительный (+) правовращающий энантиомер обладает большей аффинностью к μ-опиоидным рецепторам головного мозга и является сильным ингибитором обратного захвата серотонина, левовращающий отрицательный (-) энантиомер эффективно ингибирует обратный захват норадреналина (Raffa и соавт., 1993). В итоге трамадол проявляет сильный аналгетический эффект и в то же время не вызывает угнетения дыхания и развития зависимости. Наиболее широко трамадол применяется для купирования сильных болей при остеоартрозе и ревматоидном артрите, но может использоваться и при псориатическом артрите.

Возможно применение *НПВП местно* на больной сустав в виде аппликаций мазей и гелей (см. главы «Лечение ревматоидного артрита» и «Лечение остеоартроза»).

В ходе лечения нестероидными противовоспалительными препаратами необходимо следить за течением псориаза кожи и ногтей, так как возможно обострение кожного псориатического процесса в связи с тем, что эти препараты могут усилить синтез лейкотриенов. Увеличение количества лейкотриенов способствует обострению псориаза.

Лечение глюкокортикостероидными препаратами

Системная глюкокортикоидная терапия

Глюкокортикостероидные препараты обладают выраженным противовоспалительным эффектом, который обусловлен, прежде всего, ингибированием провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли-α, интерлейкинов-1, 6, 8 и др. Кроме того, глюкокортикостероиды обладают способностью ингибировать аутоиммунные процессы. Высокая продукция фактора некроза опухоли-α и аутоиммунные реакции являются ключевыми моментами в развитии псориатического артрита. Учитывая вышеизложенное, системную глюкокортикостероидную терапию можно было бы считать обоснованной и эффективной при лечении псориатического артрита. Однако доказательная медицина показала, что это не так.

Практическому врачу при обсуждении роли глюкокортикостероидной терапии в лечении больных псориатическим артритом следует пользоваться положением, сформулированным в российском национальном руководстве «Ревматология» (2010): «доказательств эффективности системных глюкокортикостероидов, основанных на результатах контролируемых исследований, при псориатическом артрите нет». Системное лечение глюкокортикостероидами, особенно в режиме постоянного приема, обычно не проводят.

Применение глюкокортикостероидных препаратов при псориатическом артрите нецелесообразно еще и потому, что длительный их прием, особенно в больших дозах, приводит к развитию системных побочных эффектов (кушингоидный синдром с ожирением и полосами растяжения кожи в виде багрово-фиолетовых стрий; сахарный диабет, особенно при наследственной предрасположенности к нему; артериальная гипертензия; эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны; предрасположенность к инфекционно-воспалительным процессам; системный остеопороз, аменорея).

Системная глюкокортикоидная терапия может вызвать ухудшение течения псориаза, приводя к развитию рефрактерных форм и трансформации вульгарного псориаза в атипичные варианты.

Pipitone M., Kingsiey F., Manzo A. и соавт. (2003) также указывают, что доказательств эффективности системной глюкокортикостероидной терапии при псориатическом артрите, основанных на данных рандомизированных клинических исследований, нет. Wanat K.A., Dans M.J. (2009)

https://t.me/medknigi

считают необходимым избегать системной глюкокортикостероидной терапии при псориатическом артрите в связи с возможным обострением кожного псориаза. Под влиянием такого лечения возможен переход относительно благоприятного псориаза кожи в пустулезный псориаз, который является фактором риска тяжелого течения псориатического артрита.

Наряду с этим в рекомендациях Американской коллегии ревматологов "Guidelines Issued for Management of Psoriatic Arthritis" (2008) допускается назначение системной глюкокортикостероидной терапии при специфических обстоятельствах и на непродолжительное время.

Крупнейший исследователь по проблеме псориатического артрита В.В.Бадокин (2005) формулирует *показания к системной глюкокортикостероидной терапии* при псориатическом артрите следующим образом:

- генерализованный артрит с выраженным экссудативным компонентом;
- ярко выраженные общие и органные проявления (артрит, формирующийся порок сердца, диффузный гломерулонефрит, периферическая полинейропатия);
- злокачественная форма;
- пустулезный псориаз, универсальная эритродермия или распространенный экссудативный псориаз;
- высокая активность воспалительного процесса на протяжении 3 месяцев и более, резистентная к нестероидным противовоспалительным препаратам;
- в качестве bridge-терапии в первые 2-3 месяца проведения болезнь-модифицирующей терапии.

Самым прямым показанием к системному применению глюкокортикостероидных препаратов, несомненно, является злокачественная форма псориатического артрита с системными проявлениями (описана выше). Принято считать, что от ответа на системную глюкокортикостероидную терапию во многом зависит дальнейший исход и даже жизненный прогноз при злокачественной форме псориатического артрита. В.В.Бадокин (2005) рекомендует при этой форме начинать лечение с 20-30 мг преднизолона в сутки, при этом 2/3 суточной дозы можно дать утром, 1/3 дозы — днем.

Под влиянием глюкокортикостероидной терапии значительно уменьшаются и даже могут исчезнуть системные проявления. Менее эффективно влияние глюкокортикоидов на эритродермический и пустулезный псориаз. Обычно системные глюкокортикостероиды назначают вместе с метотрексатом в дозе 20-25 мг в неделю, наиболее часто такое сочетание применяют при эритродермическом и пустулезном псориазе, а он как раз сопровождает злокачественную форму псориатического артрита.

Иногда системные глюкокортикостероиды назначают в первые 2-3 месяца проведения болезнь-модифицирующей терапии в качестве своеобразного мостика — bridge-терапии для уменьшения побочного действия и смягчения возможных токсических эффектов базисных противовоспалительных средств.

Локальная терапия глюкокортикостероидными препаратами

Локальная терапия глюкокортикостероидами в виде внутрисуставных введений применяется широко и даже считается обязательным компонентом противовоспалительной терапии псориатического артрита. Внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов оказывают выраженный противовоспалительный и, вследствие этого, болеутоляющий эффект. В незначительной степени локальная внутрисуставная глюкокортикоидная терапия может оказать и общее, резорбтивное действие, уменьшить боль и экссудацию даже в других пораженных суставах. Введение глюкокортикостероидов внутрисуставно или в пораженные энтезисы оказывает более выраженное общетерапевтическое положительное действие, чем их системное применение, и крайне редко способствует обострению течения псориаза кожи и ногтей.

Внутрисуставное введение глюкокортикостероидов

Показания к внутрисуставному введению глюкокортикостероидов при псориатическом артрите:

- упорный синовиит и выраженные экссудативные явления в ограниченном количестве пораженных суставов (т.е. моноолигоартикулярная форма) с высокой местной активностью;
- *упорный сакроилеит.*

В.И.Мазуров (2008) указывает, что в некоторых случаях местная глюкокортикоидная терапия позволяет добиться ремиссии псориатического артрита.

Подробно о введении глюкокортикостероидных препаратов см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Предпочтение отдается препаратам длительного действия (чаще всего применяют дипроспан, депо-медрол, кеналог). Предварительно удаляют

https://t.me/medknigi

патологическую внутрисуставную жидкость с последующим промыванием изотоническим раствором натрия хлорида. Лучшим препаратом для внутрисуставного введения является дипроспан, который выпускается в ампулах в виде суспензии по 1 мл и содержит 2 мг быстро действующего бетаметазона динатрия фосфата и 5 мг медленно действующего бетаметазона дипропионата. Дипроспан вводят по 1 мл в крупные суставы, по 0,5 мл – в средние суставы и по 0,25 мл – в мелкие суставы.

Кеналог — выпускается в ампулах по 1 мл, в 1 мл содержится 10 или 40 мг суспензии триамцинолона. Препарат вводят в крупные суставы в дозе 20-40 мг, в средние суставы – 10 мг, в мелкие суставы — 5 мг.

Депо-медрол – продленная форма метилпреднизолона, выпускается в виде суспензии по 1 и 2 мл (в 1 мл содержится 40 мг метилпреднизолона). Препарат вводят в крупные суставы в количестве 20-80 мг, в средние суставы – 10-40 мг, в мелкие суставы – 4-10 мг.

Гидрокортизона ацетат – выпускается в виде суспензии для внутрисуставного и периартикулярного введения во флаконах по 5 мл. В 1 флаконе (5 мл) содержится гидрокортизона ацетата 125 мг и лидокаина 25 мг. Препарат вводят в крупные суставы в дозе 50-100 мг, в средние суставы – 25 мг, в мелкие – 5-10 мг.

Инъекции указанных глюкокортикостероидных препаратов делают поочередно в пораженные суставы. В один и тот же сустав допускается не более 3 инъекций. Минимальный срок между внутрисуставными введениями составляет 1 мес., для дипроспана – 1,5-2 месяца.

При выраженных и упорных сакроилеитах глюкокортикоиды вводят в крестцово-подвздошные сочленения.

Периартикулярное введение глюкокортикостероидов

Согласно В.В.Бадокину (2005), Н.А.Шостак и А.А.Клименко (2008); A.A.Hammadi и H.Badsha (2010), глюкокортикостероиды целесообразно вводить периартикулярно при дактилите, талалгии или энтезитах иной локализации (периэнтезиально). Периартикулярно и периэнтезиально более целесообразно вводить смесь глюкокортикоида и анестетика лидокаина, что предупредит возможную боль во время инъекции и атрофию мягких тканей вследствие попадания большого количества глюкокортикоида в ограниченный объем воспаленных периартикулярных тканей.

Местная внутрисуставная терапия глюкокортикостероидами, периартикулярное и периэнтезиальное их введение производится на фоне продолжающегося приема НПВП. После внутрисуставного введения глюкокортикостероида следует обеспечить суставу, в который вводился препарат, покой на 48-72 часа.

Лечение базисными противовоспалительными средствами (болезнь-модифицирующими препаратами)

В основе развития псориаза и псориатического артрита лежит аутоиммунный воспалительный процесс, доказательствами которого являются (В.В.Бадокин, 2005):

- большое количество циркулирующих иммунных комплексов в крови;
- отложение иммуноглобулинов в синовии пораженных суставов и в участках пораженной псориазом кожи;
- поликлональная гаммапатия;
- выраженная инфильтрация синовиальной оболочки и кожи CD4(+)-Т-лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками;
- выраженная инфильтрация CD8(+)-Т-лимфоцитами воспаленных энтезов;
- стимуляция пролиферации кератиноцитов Т-лимфоцитами, выделенными из синовиальной оболочки;
- идентичность Т-клеточного рецептора CD8(+)-Т-лимфоцитов кожи и синовии;
- высокий уровень провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке;
- эффективность иммуносупрессивной и антицитокиновой терапии.

Учитывая вышеизложенное, логично включить базисные длительно действующие противовоспалительные препараты (болезнь-модифицирующие средства) в комплексную терапию псориатического артрита в связи с их способностью подавлять иммуновоспалительные процессы.

Как правило, в лечении псориатического артрита применяются следующие болезньмодифицирующие препараты: сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид, циклоспорин.

Показания к применению базисных противовоспалительных препаратов

Базисные противовоспалительные препараты показаны для лечения псориатического артрита в следующих ситуациях:

https://t.me/medknigi

- распространенный артрит и поражение позвоночника;
- высокая интенсивность заболевания на протяжении 3 и более месяцев;
- быстро прогрессирующее течение деструктивного артрита, распространение эрозий;
- злокачественная форма с множественными системными проявлениями;
- сочетание артрита и/или спондилита с тяжелыми формами псориаза (экссудативного, пустулезного или эритродермического).

Подробно о механизме действия и побочных эффектах базисных противовоспалительных препаратов см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение псориатического артрита метотрексатом

Метотрексат для лечения псориаза и псориатического артрита был впервые применен в 1959 г. и с этого времени не потерял своего значения, а накопленный опыт позволяет считать его «золотым стандартом», препаратом выбора при псориатическом артрите.

Показания к назначению метотрексата аналогичны показаниям к назначению базисных противовоспалительных средств. Однако следует подчеркнуть, что он особенно эффективен и показан при высокой активности псориатического артрита в сочетании с прогрессирующим течением распространенного кожного псориаза, в том числе генерализованного экссудативного, пустулезного и эритродермического.

Как правило, эти наиболее тяжелые формы псориаза протекают с системными проявлениями, тяжелым артритом и/или спондилитом/спондилоартритом.

В.В.Бадокин (2005) приводит перечень конкретных *показаний к назначению метотрексата* при псориатическом артрите:

- злокачественная форма псориатического артрита;
- быстро прогрессирующее течение псориатического артрита;
- генерализованное поражение суставов;
- высокая лабораторная активность на протяжении 3 месяцев и более;
- экссудативный пустулезный или эритродермический псориаз кожи;
- выраженные трофические нарушения;
- упорный диффузный гломерулонефрит;
- ранняя стадия псориатического артрита, особенно при тяжелых формах, еще до появления деструктивных костно-суставных изменений.

Во многих рандомизированных исследованиях показана способность метотрексата существенно подавлять воспалительный процесс в суставах, позвоночнике, уменьшать выраженность болевого синдрома, увеличивать подвижность позвоночника. Положительные эффекты метотрексата обусловлены при псориатическом артрите высокой его концентрацией в синовиальной жидкости и пораженных энтезах и выраженной способностью блокировать аутоиммунный воспалительный процесс. Кроме того, метотрексат значительно улучшает течение самого псориаза, что в свою очередь способствует уменьшению выраженности артрита.

Убедительные положительные результаты лечения метотрексатом 100 больных псориатическим артритом были получены В.В.Бадокиным (2009). Лечение проводилось в течение 12 месяцев. Существенные положительные результаты наблюдались уже через 3-4 месяца от начала лечения, к концу 2 месяца все показатели суставного синдрома снизились в 2-3 раза. После 6 месяцев отмечалось дальнейшее подавление воспалительного процесса в суставах, у 18% больных получена полная ремиссия, у 63,2% — частичная ремиссия. За время 6-месячного лечения положительная динамика дерматоза отмечена у 91% больных. После 12 месяцев лечения метотрексатом положительное влияние его на суставной синдром продолжалось, но было менее выраженным по сравнению с первыми месяцами лечения.

Однако следует отметить, что несмотря на значительное уменьшение проявлений суставного синдрома, метотрексат не задерживает рентгенологическое прогрессирование как в режиме монотерапии (Abu-Shakra M, Gladman D. и соавт., 1995), так и в составе комбинированной терапии с циклоспорином (Fraser A.D. и соавт., 2005). В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) также подчеркивается, что метотрексат не тормозит развитие рентгенологических признаков деструкции суставов.

Метотрексат назначают в первоначальной дозе 7,5 мг в неделю в 3 приема с интервалом в 12 часов (например, по 2,5 мг утром и вечером в понедельник и 2,5 мг утром во вторник), а у лиц пожилого возраста первоначальная доза может составлять 5 мг в неделю. Эффект оценивают через 4-8 недель и при его отсутствии или недостаточной выраженности возможно увеличить дозу на 2,5 мг в неделю, так как выраженность терапевтического эффекта находится в прямой зависимости от недельной дозы метотрексата.

В.И.Мазуров (2008) допускает увеличение дозы

https://t.me/medknigi

метотрексата до 15 мг/нед, В.А.Насонова (2003) указывает, что максимальная недельная доза метотрексата не должна превышать 25 мг.

A.A.Hammadi и H.Badsha (2010), K.A.Wanat и M.J.Dans (2009) рекомендуют применять при псориатическом артрите метотрексат вначале по 7,5 мг в неделю (2,5 мг трижды за 24 часа) с последующей титрацией дозы до 25 мг в неделю.

По мнению В.И.Мазурова (2008), лечение метотрексатом может продолжаться до 2 лет, а более длительное его использование возможно после исключения признаков фиброза легких или гепатита.

Для уменьшения токсичности метотрексата необходимо принимать фолиевую кислоту – не менее 1 мг/сут через 24 часа после приема метотрексата вплоть до следующего его приема.

Обо всех побочных эффектах метотрексата и противопоказаниях к нему см. главу «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение псориатического артрита сульфасалазином

Сульфасалазин – конъюгат 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина.

Подробно механизм действия, побочные эффекты, противопоказания к применению – см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

В исследованиях, выполненных с позиций доказательной медицины, установлено положительное влияние на болевой суставной синдром, причем в разных исследованиях показана разная степень выраженности противоболевого и противоэкссудативного эффекта (Cleg D.O. и соавт., 1996; Gupta A.K. и соавт., 1995; Combe B. и соавт., 1996; Rahman P. и соавт., 1998).

При сравнительном изучении эффективности препаратов базисного действия (сульфасалазин, ауронафин, ауротиамалат, этретинат, фумаровая кислота, колхицин, азатиоприн, метотрексат) при псориатических артритах наиболее выраженная положительная динамика отдельных параметров патологического процесса была установлена при лечении сульфасалазином и высокими дозами метотрексата (Jones G. и соавт., 2000). Clegg D.O. и соавт. (1999) установили, что при лечении псориатического артрита в течение 36 недель сульфасалазином в суточной дозе 2000 мг статистически достоверно уменьшились боли в суставах и позвоночнике, стала короче продолжительность утренней скованности, улучшилось общее состояние, уменьшились лабораторные признаки воспаления.

Применение сульфасалазина нецелесообразно при выраженных системных проявлениях (поражении почек и печени). Необходимо подчеркнуть, что сульфасалазин эффективен в отношении симптомов артрита, но не тормозит развитие рентгенологических признаков деструкции суставов.

В связи с этим основными *показаниями для назначения сульфасалазина* при псориатическом артрите можно считать (В.В.Бадокин, 2012):

- небольшое число пораженных суставов;
- минимальную и умеренную активность воспалительного процесса.

Достоинством сульфасалазина является отсутствие обострений псориаза кожи при его назначении.

Методика лечения сульфасалазином

Начальная доза составляет 0,5 г 1 раз в день (таблетки принимать после еды, проглатывать не разжевывая), при хорошей переносимости препарата каждую неделю дозу повышают на 0,5 г и доводят до полной суточной дозы 2,0 г. Лечебное действие препарата начинается через 6-8 недель, наибольшая терапевтическая эффективность наступает спустя 12-16 недель. О рефрактерности к сульфасалазину (т.е. о полном отсутствии терапевтического эффекта) можно сделать заключение к концу 4 или даже 6 месяца непрерывного лечения. В этой ситуации при хорошей переносимости сульфасалазина и отсутствии побочных эффектов можно перевести больного на суточную дозу 3,0 г и принимать ее до наступления улучшения.

Принято считать, что лечение псориатического артрита в полной суточной дозе при наступлении эффекта и хорошей переносимости следует проводить неопределенно долго без перерывов. Во время лечения сульфасалазином необходимо выпивать не менее 2-3 л жидкости в день для предупреждения выпадения кристаллов и образования камней в мочевыводящих путях.

Во время лечения сульфасалазином проводят *контрольные лабораторные исследования* (общий анализ крови, мочи, определение содержания в крови билирубина и трансаминаз) со следующей частотой:

- первые 3 месяца – каждые 2 недели;
- последующие 3 месяца – ежемесячно;
- далее – каждые 3 месяца.

Лечение псориатического артрита циклоспорином

Циклоспорин А относится к базисным (болезньмодифицирующим) противовоспалительным

средствам.

Механизм действия циклоспорина А, его побочные эффекты и противопоказания к применению подробно изложены в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Здесь лишь отметим наиболее важные *механизмы положительного терапевтического действия циклоспорина* при псориатическом артрите:

- селективное ингибирование ранних стадий активации Т-лимфоцитов в связи с подавлением экспрессии генов, регулирующих этот процесс, а также подавлением экспрессии ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-2, которые отвечают за пролиферацию Т-лимфоцитов;
- угнетение синтеза интерферона-γ и фактора некроза опухоли, который является ключевым цитокином в каскаде цитокинов с мощным провоспалительным эффектом;
- нормализация митотического цикла кератиноцитов (в связи с подавлением экспрессии интерферона-γ, ИЛ-4 и ИЛ-8), что приводит к разрешению псориатических бляшек и папул;
- угнетение функции В-лимфоцитов;
- прямое противовоспалительное действие за счет угнетения синтеза и активности фактора некроза опухоли-α, ингибирования высвобождения гистамина, триптазы из тучных клеток и за счет угнетения в них синтеза лейкотриенов;
- уменьшение экспрессии антигенов гистосовместимости 2 класса (прежде всего DR) на поверхности макрофагов.

Эффективность циклоспорина при псориатическом артрите также изучалась и может считаться установленной. В исследовании Salvarani и соавт. (2001) показано, что циклоспорин обладает более ярким терапевтическим эффектом по сравнению с сульфасалазином и нестероидными противовоспалительными препаратами, что выражалось в более значительном уменьшении интенсивности боли и количества воспаленных и болезненных суставов и энтезисов при лечении циклоспорином.

Spadaro A. и соавт. (1995) показали эквивалентность положительного терапевтического эффекта при псориатическом артрите циклоспорина (сут. доза 3 мг/кг) и метотрексата (7,5 мг/нед) при лечении в течение 1 года.

Raffayova H. и соавт. (2000) через 18 недель лечения циклоспорином больных псориазом и псориатическим артритом отметили значительное снижение боли в суставах, уменьшение количества болезненных и воспаленных суставов, утренней скованности. Полная ремиссия наступила у 22% больных через 18 недель лечения, причем авторы исследования считают, что терапия циклоспорином более эффективна, чем метотрексатом и ароматическими ретиноидами. По мнению Raffayova H. и соавт. (2000), оптимальная по эффективности и переносимости доза циклоспорина составляет 3,23 мг/кг/сут.

Большое практическое значение имеет исследование Macchioni P. и соавт. (1998), в котором установлено, что циклоспорин способен контролировать рентгенологическое прогрессирование в периферических суставах у 60% больных псориатическим артритом.

Soriano E. и соавт. (2006) указывают, что при длительности лечения циклоспорином 2 года отмечено замедление рентгенологического прогрессирования поражения суставов.

В.В.Бадокин (2008) приводит следующие *показания к применению циклоспорина* при псориатическом артрите:

- максимальная и умеренная активность заболевания на протяжении 3 и более месяцев;
- быстро прогрессирующее течение заболевания;
- тяжелые варианты суставного синдрома (полиартритический, остеолитический, спондилоартритический);
- острый передний или задний увеит, панофтальмит;
- рефрактерность к терапии метотрексатом, лефлуномидом;
- непереносимость базисных противовоспалительных препаратов;
- рефрактерный к терапии распространенный вульгарный, экссудативный или пустулезный псориаз;
- значительно выраженное нарушение функции пораженных суставов.

Циклоспорин А — выпускается в капсулах по 25, 50 и 100 мг; во флаконах по 50 мл 10% раствора внутрь и в ампулах по 5 мл с содержанием в 1 мл 50 мг концентрата циклоспорина для внутривенного введения.

Сандиммун-неорал — микроэмульсионная форма циклоспорина, более быстро и в большем количестве всасывающаяся в кишечнике, выпускается в тех же формах для приема внутрь, что и циклоспорин А. Препарат назначается внутрь в суточной дозе 3 мг/кг в 2 приема. Препарат токсичен (побочные эффекты см. в главе «Лечение ревматоидного артрита»), возможно развитие лейкопении, тромбоцитопении, поражение почек — развитие интерстициального нефрита с повышением содержания креатинина в крови; поражение печени — развитие токсического гепатита.

При снижении количества лейкоцитов $< 4.0 \times 10^9$/л, тромбоцитов $<150 \times 10^{12}$/л, повышении концентрации креатинина в крови на 30% и более

лечение циклоспорином следует прекратить.

При наличии цитопении, артериальной гипертензии, поражении печени, почек лечение циклоспорином противопоказано.

В настоящее время общепринята точка зрения о целесообразности комбинированного применения циклоспорина и метотрексата в лечении псориатического артрита в общепринятых среднетерапевтических дозах (циклоспорин 3 мг/кг в сутки в 2 приема, метотрексат 7,5 мг в неделю). Комбинированная терапия применяется при тяжелом поражении суставов и кожи у больных псориатическим артритом. Эффективность комбинированной терапии выше (Fraser A.D., 2005), а токсические эффекты ниже, чем при монотерапии циклоспорином.

Лечение псориатического артрита лефлуномидом

В 2005 г. Фармакологический комитет Российской Федерации разрешил применять лефлуномид для лечения псориатического артрита, до этого времени он применялся лишь как базисное противовоспалительное средство, специально синтезированное для лечения ревматоидного артрита. Лефлуномид является низкомолекулярным (270 аминокислот) синтетическим производным изоксазола, обладает одновременно иммуномодулирующим и противовоспалительным действием.

Подробно механизм действия, побочные эффекты, противопоказания к лефлуномиду описаны в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Здесь лишь отметим основные механизмы терапевтического действия лефлуномида при псориатическом артрите, обусловленные его активным метаболитом А771726 или мононитраламидом.

Механизм действия лефлуномида при псориатическом артрите:

- ингибирование митохондриального фермента дегидрооротат-дегидрогеназы, в результате чего нарушается синтез пиримидина (он необходим для синтеза ДНК и РНК) в быстро пролиферирующих клетках, в том числе в активированных Т-лимфоцитах; вследствие вышеуказанных процессов ингибируется пролиферация Т-лимфоцитов в воспаленной синовиальной оболочке, в энтезисах и в коже;
- блокада экспрессии молекул клеточной адгезии и замедление хемотаксиса нейтрофилов, принимающих активное участие в воспалении суставов и кожи, в итоге развивается противовоспалительный эффект;
- блокада стимулирующего действия провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-10, интерферона-γ и фактора некроза опухоли-α на пролиферацию Т-лимфоцитов;
- ингибирование активности В-лимфоцитов, что приводит к снижению синтеза иммуноглобулинов, в том числе аутоантител к компонентам синовии и кожи;
- снижение экспрессии матричных металлопротеиназ и уменьшение обусловленной этими ферментами деградации хряща и внутрисуставных костей, следовательно — замедление прогрессирования костной деструкции при псориатическом артрите;
- ингибирование нуклеарного фактора NF-KB (он необходим для функционирования иммунных клеток, участвующих в развитии воспаления) и, следовательно, проявление противовоспалительного эффекта;
- торможение синтеза регулятора клеточного цикла р-53, что приводит к торможению пролиферации клеток эпидермиса (при псориазе имеет место гиперпролиферация эпидермиса).

В настоящее время выполнен ряд исследований с позиций доказательной медицины, показавших эффективность лефлуномида при псориатическом артрите. Наиболее значительным из них является исследование TOPAS (Treatment of Psoriasis Arthritis Study) (Kaltwasser J.P. и соавт., 2004), в котором установлен четкий положительный эффект лефлуномида, выразившийся, в частности, в снижении индекса PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) — комбинированного показателя, включающего глобальную оценку активности псориатического артрита по мнению врача и больного, счет болезненных и счет припухших суставов. Положительные результаты лечения, сходные по влиянию лефлуномида на индекс PsARC у больных псориатическим артритом, получены также в исследовании Пчелинцевой А.О. и соавт. (2006).

Большого внимания заслуживает исследование Cuchacovitch и Sato (2002), в котором отмечена способность лефлуномида задерживать рентгенологическое прогрессирование псориатического артрита после 1 года терапии. Авторы наблюдали у больных, принимавших лефлуномид, обратное развитие кистовидных образований костей и деструкции суставных поверхностей, а также нарастание ширины суставных щелей пораженных суставов. Результаты исследования Cuchacovitch и Sato свидетельствуют, таким образом, о том, что лефлуномид является базисным препаратом, способным тормозить костную и хрящевую деструкцию. Метотрексат — «золотой стандарт лечения ревматоидного и псориатического артрита» таким эффектом не обладает.

https://t.me/medknigi

Авторы приведенных здесь исследований подчеркивали низкий токсический профиль и в целом удовлетворительную переносимость лефлуномида, хотя указывали на такие возможные побочные эффекты, как гепатотоксичность (повышение в крови уровня аминотрансфераз), повышение артериального давления, диарея, тошнота, нейтропения, агранулоцитоз. Подробно побочные эффекты лефлуномида изложены в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Преимущественные *показания к назначению лефлуномида* при псориатическом артрите:

- высокая воспалительная активность и выраженная функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата, которые не поддаются лечению стандартными базисными противовоспалительными препаратами, в первую очередь метотрексатом и сульфасалазином;
- торпидное течение псориатического артрита, неэффективность или плохая переносимость базисных противовоспалительных препаратов, включая метотрексат;
- ограниченный и распространенный вульгарный псориаз.

Лефлуномид не следует применять для лечения больных псориатическим артритом при наличии у них печеночной или почечной недостаточности, гематологических цитопений, злокачественных новообразований, активного инфекционного заболевания. Лефлуномид не рекомендуется применять у пациентов в возрасте до 18 лет, а также при экссудативном, пустулезном или эритродермическом псориазе.

Методика лечения псориатического артрита лефлуномидом

Лефлуномид (арава) выпускается в таблетках по 10, 20 и 100 мг, применяется внутрь в дозе 100 мг в сутки в течение первых трех дней, далее по 20 мг в сутки. Лечение продолжается в течение 6 месяцев (в большинстве контролируемых исследований указывается этот срок), а при хорошей переносимости и необходимости продолжения лечения – и дольше. При получении стойкой ремиссии возможно снижение дозы до 10 мг/сут (Н.А.Шостак и соавт. 2009).

Практически все нежелательные реакции, если им суждено развиться, развиваются в первые 3 месяца лечения.

Во время лечения следует контролировать уровень в крови аминотрансфераз (как показатель состояния печени) каждый месяц в течение первых 6 месяцев, в последующем 1 раз каждые 2-3 месяца), а также проводить полный анализ крови с определением количества тромбоцитов каждые 2 недели в течение первых 6 месяцев, постоянно контролировать уровень артериального давления, периодически контролировать анализ мочи.

Борьба с токсическими эффектами лефлуномида описана на с. 1101 в главе «Лечение ревматоидного артрита».

В.В.Бадокин (2012) указывает на целесообразность комбинирования лефлуномида с метотрексатом, сульфасалазином или биологическими агентами при недостаточной эффективности одного базисного противовоспалительного препарата.

Лечение псориатического артрита другими базисными противовоспалительными препаратами

До сих пор в ряде публикаций обсуждается возможность применения в лечении псориатического артрита таких базисных противовоспалительных препаратов, как препараты золота, аминохинолиновые соединения. В.И.Мазуров, И.Б.Беляева (2005), В.Т.Ивашкин, В.К.Султанов (2005) рекомендуют *препараты золота* для лечения псориатического артрита. Н.А.Шостак и А.А.Клименко (2008) отмечают, что одним из обстоятельств, затрудняющих широкое внедрение препаратов золота в комплексную терапию псориатического артрита, является их способность вызывать обострение псориаза и тяжелые побочные реакции. *Аминохинолиновые соединения* не применяются в лечении псориатического артрита в связи с их способностью также провоцировать выраженное обострение псориаза. Подробно механизм действия и побочные эффекты препаратов золота и аминохинолиновых соединений (делагил, плаквенил) изложены в главе «Лечение ревматоидного артрита».

В настоящее время практическому врачу при решении вопроса о лечении псориатического артрита препаратами золота и аминохинолиновыми соединениями необходимо руководствоваться рекомендациями, изложенными в «Руководстве по ведению больных псориатическим артритом» (2009), в котором указано, что препараты (соли) золота и гидроксихлорохин для лечения псориатического артрита не рекомендуются.

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) указано, что соли золота и аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин, хлорохин) при псориатическом артрите неэффективны.

Учитывая вышеизложенное, соли золота и аминохинолиновые соединения далее в этом разделе не рассматриваются.

https://t.me/medknigi

Некоторые исследователи обсуждают возможность применения при псориатическом артрите *ароматических ретиноидов*. Они не являются базисными противовоспалительными препаратами, хотя считаются высокоэффективными в лечении обострения кожного псориаза. Однако их эффективность в лечении псориатического артрита оказалась невысокой. Иногда применяют ретиноид II поколения ацитретин внутрь в начальной дозе 30-50 мг/сут с постепенным снижением дозы до поддерживающей − 10-30 мг/сут в 2 приема во время еды, курс лечения от 1 до 4 мес. под контролем биохимического и общего анализов крови. Широкого распространения этот метод лечения псориатического артрита не получил.

Лечение генно-инженерными биологическими препаратами (антицитокиновая терапия)

В настоящее время в патогенезе псориатического артрита выяснена огромная роль дисбаланса провоспалительных и антивоспалительных цитокинов с отчетливым преобладанием провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли-α (ФНО-α). Провоспалительные цитокины, в том числе ФНО-α, в большом количестве накапливаются в синовиальной жидкости, синовиальной оболочке, энтезисах, очагах псориаза. Установлена четкая корреляция степени активности псориатического артрита и содержания фактора некроза опухоли-α в указанных тканях. Названные цитокины, но в первую очередь фактор некроза опухоли-α, играют огромную роль в развитии псориатического артрита, энтезитов, сакроилеита.

Биологические эффекты ФНО-α многогранны и заключаются в следующем (В.В.Бадокин, с изм. 2006):

- экспрессия эндотелиальными клетками и лейкоцитами молекул адгезии;
- активация ядерного фактора транскрипции NF-KB;
- индукция синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, интерферона-γ;
- увеличение миграции лейкоцитов в очаг воспаления за счет увеличения проницаемости эндотелия и экспрессии молекул адгезии;
- активация нейтрофилов и эозинофилов;
- стимуляция синтеза провоспалительных простагландинов и лейкотриенов;
- активация пролиферации фибробластов и синовиоцитов;
- стимуляция синтеза металлопротеиназ (они участвуют в разрушении внутрисуставного хряща и повреждении внутрисуставных костей);
- подавление синтеза тканевых ингибиторов металлопротеиназ ;
- индукция синтеза свободных кислородных радикалов, которые повреждают внутрисуставной хрящ и костную ткань;
- индукция образования в печени белков острой фазы (С-реактивный белок, серомукоид, α-антитрипсин);
- генерация симптомов эндотоксинемии − лихорадки, похудания, лейкоцитоза;
- индукция экспрессии HLA II класса на нейтрофилах;
- торможение апоптоза воспалительных клеток.

Фактор некроза опухоли-α вырабатывается моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами и, как было указано выше, обладает высокой провоспалительной и иммунорегулирующей активностью.

Учитывая огромную роль фактора некроза опухоли в развитии псориатического артрита, в лечении этого заболевания начали применять генно-инженерные биологические препараты, блокирующие действие фактора некроза опухоли-α. К таким препаратам относятся: инфликсимаб (ремикейд), адалимумаб (хумира), этанерцепт (энбрел).

Согласно руководству Национального Института здоровья США (2010), указанные антагонисты ФНО-α должны назначаться больным с активным и прогрессирующим псориатическим артритом при наличии 3 и более воспаленных и отечных суставов и при отсутствии эффекта от лечения не менее чем двумя базисными противовоспалительными средствами в виде моно- или комбинированной терапии.

Лечение псориатического артрита инфликсимабом

Инфликсимаб (ремикейд) представляет собой химерные антитела к фактору некроза опухоли-α, состоящие из вариабельной области высокоаффинных нейтрализующих мышиных моноклональных антител к фактору некроза опухоли-альфа, соединенных с фрагментом иммуноглобулина G человека.

Инфликсимаб ингибирует секрецию и активность секретированного фактора некроза опухоли-α.

Подробно о механизме действия, побочных эффектах и противопоказаниях к инфликсимабу см. с. 1107.

https://t.me/medknigi

Высокая терапевтическая активность инфликсимаба при псориатическом артрите убедительно доказана в мультицентровых и рандомизированных двойных слепых контролируемых исследованиях IMPACT (The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial — Antoni C. и соавт., 2005) и IMPACT II (Antoni C. и соавт., 2005). В исследовании IMPACT больных псориатическим артритом лечили инфликсимабом в течение 50 недель. К концу 4 месяца терапии улучшение по критериям PsACR было отмечено у 75% в группе леченных инфликсимабом и лишь у 21% в группе плацебо, и это соотношение сохранялось до конца лечения.

Инфликсимаб не только значительно улучшал течение синовиита и кожных проявлений псориаза, но уменьшал также выраженность энтезитов и количество пораженных энтезисов. Результаты лечения псориатического артрита только инфликимабом не отличались от результатов комбинированной терапии инфликсимабом и метотрексатом.

Сходные данные, свидетельствующие о высокой терапевтической эффективности инфликсимаба при псориатическом артрите, получены и в исследовании IMPACT II.

Инфликсимаб высокоэффективен также при лечении кожных проявлений псориаза (Griffits C., 2005).

В настоящее время можно считать установленным, что инфликсимаб способен не только контролировать течение псориатического артрита, но и приостанавливать рентгенологическое его прогрессирование (Provenzano G. и соавт., 2004).

Инфликсимаб эффективен также у тех больных псориатическим артритом и спондилоартритом, которые рефрактерны к лечению высокими дозами нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидами или базисными противовоспалительными препаратами, в том числе к метотрексату, сульфасалазину, циклоспорину (Salvarani C. et. al., 2003).

Показания к лечению инфликсимабом псориатического артрита (В.В.Бадокин, 2006):

- максимальная активность заболевания в течение 3 месяцев и более;
- неэффективность или непереносимость не менее двух базисных противовоспалительных препаратов;
- полиартритический, остеолитический и спондилоартритический варианты суставного синдрома;
- неэффективность локальной терапии глюкокортикостероидами активного артрита или энтезопатий;
- быстропрогрессирующее течение;
- острый передний увеит;
- рефрактерный к терапии кожный псориаз;
- генерализованный экссудативный, пустулезный или эритродермический псориаз;
- значительное нарушение функциональной способности суставов и позвоночника, обусловленное текущим воспалением.

Методика лечения псориатического артрита инфликсимабом

Лечение псориатического артрита инфликсимабом проводится аналогично лечению ревматоидного артрита. Препарат выпускается во флаконах, содержащих 100 мг инфликсимаба в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора. Вводится инфликсимаб внутривенно капельно в дозе 3 мг/кг массы тела со скоростью не более 2 мл в минуту, длительность инфузии около 2 часов.

Через 2 и 6 недель введение инфликсимаба повторяют в дозе 3 мг/кг массы тела. В последующем инфузии выполняют каждые 8 недель в той же дозе. Длительность лечения не менее 1 года. Лечение инфликсимабом сочетают с приемом метотрексата в дозе 7,5 мг в неделю.

В.В.Бадокин (2006) указывает, что при псориатическом артрите целесообразность сочетания инфликсимаба с метотрексатом остается спорной. На основании литературных данных складывается впечатление, что при псориатическом артрите инфликсимаб можно применять, в отличие от ревматоидного артрита, без сочетания с метотрексатом, в виде монотерапии. При ревматоидном артрите метотрексат добавляют к лечению инфликсимабом, чтобы ингибировать образование антител к инфликсимабу и таким образом предупредить возможную неэффективность инфликсимаба.

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) указывается, что при псориатическом артрите инфликсимаб применяют в сочетании с метотрексатом или в виде монотерапии (при непереносимости или при наличии противопоказаний к использованию метотрексата). Следует отметить, что противовоспалительный эффект у инфликсимаба при псориатическом артрите выше, чем при ревматоидном артрите.

Следует помнить о возможных серьезных побочных эффектах инфликсимаба и о противопоказаниях к нему (см. главу «Лечение ревматоидного артрита»). Лечение инфликсимабом следует проводить под тщательным лабораторным и клиническим мониторингом.

https://t.me/medknigi

Лечение псориатического артрита адалимумабом

Адалимумаб (хумира) – препарат, представляющий собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела IgG_1 к фактору некроза опухоли-α.

В отличие от инфликсимаба, этот препарат имеет значительно более выраженную аффинность к фактору некроза опухоли-α и обладает механизмом действия, аналогичным инфликсимабу.

Высокая эффективность адалимумаба при псориатическом артрите убедительно доказана в исследовании ADEPT (Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis – Mease P.J. и соавт., 2005).

В этом контролируемом рандомизированном исследовании участвовало 50 центров Северной Америки и Европы. Пациенты получали подкожно адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели в течение 24 недель. Обнаружен выраженный противовоспалительный эффект у большинства больных, причем действие препарата было значительно выражено уже через 2 недели. Заслуживает большого внимания и то обстоятельство, что под влиянием адалимумаба значительно уменьшалась выраженность кожного псориаза и тормозилось прогрессирование рентгенологических изменений в пораженных суставах.

В исследовании STEREO (Van der Bosch и соавт., 2008) изучали эффективность адалимумаба у больных псориатическим артритом, резистентным к одному или более базисным противовоспалительным препаратам или биологическим агентам – инфликсимабу или этанерцепту. Лечение проводилось в течение 12 недель. На 12 неделе терапии у 39% больных не было выявлено воспаленных суставов, у 24% не было псориатических высыпаний на коже. Результаты исследования позволили заключить, что у больных с длительно текущим псориатическим артритом, рефрактерным не только к базисным противовоспалительным препаратам, но и к биологическим агентам инфликсимабу и этанерцепту, кратковременная терапия адалимумабом может вызвать стойкую ремиссию со стороны основных проявлений болезни.

Эффективность адалимумаба подтверждена в многоцентровом проспективном исследовании Manger B. и соавт. (2008), в котором оценивали терапевтический эффект препарата у 921 больного с активным прогрессирующим псориатическим артритом. Длительность терапии составила 2 года. После 12 мес. лечения значительно уменьшились боли в суставах и количество воспаленных суставов, улучшилось течение самого псориаза кожи и ногтей. У 15% больных наступила полная клиническая ремиссия заболевания (отсутствие воспаленных суставов и высыпаний псориаза на коже).

В.В.Бадокин (2008) указывает на следующие *отличительные особенности адалимумаба*:

- диапазон его биологического действия значительно шире, а лечебный потенциал выше, чем у базисных противовоспалительных препаратов;
- быстрое наступление терапевтического эффекта, сопоставимого с аналогичным эффектом глюкокортикоидов;
- способность тормозить рентгенологическое прогрессирование псориатического артрита, причем независимо от выраженности клинического эффекта.

Показания для назначения адалимумаба при псориатическом артрите аналогичны показаниям для лечения инфликсимабом. Целесообразно также применение адалимумаба при раннем псориатическом артрите, что позволит предотвратить костную и хрящевую деструкцию и будет способствовать достижению стойкой и длительной клинико-рентгенологической ремиссии, а в ряде случаев – даже и выздоровлению больных. Препарат также показан при злокачественной форме псориатического артрита.

Методика лечения адалимумабом

Адалимумаб (хумира) – выпускается в растворе для инъекций в виде готового к употреблению шприца (в шприце 0,8 мл раствора с содержанием в нем 40 мг препарата). Адалимумаб применяется для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилоартрита, болезни Крона.

Для лечения псориатического артрита назначают подкожно по 40 мг 1 раз в 2 недели, при отсутствии эффекта через 12 недель следует пересмотреть лечение.

Лечение может проводиться в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными средствами, однако нарастание терапевтического эффекта комбинированной терапии пока остается недоказанным.

Побочные эффекты, которые могут возникать при лечении адалимумабом, в целом сходны с побочными явлениями, возникающими при лечении инфликсимабом:

- развитие инфекций, включая туберкулез, сепсис;

- реактивация вирусного гепатита В;
- тошнота, боли в животе;
- ухудшение течения сердечной недостаточности;
- лихорадка;
- головная боль;
- депрессия;
- волчаночно-подобный синдром;
- кожный зуд;
- анемия, лейкопения, тромбоцитопения, синдром панцитопении.

Противопоказаниями к лечению адалимумабом являются:

- гиперчувствительность;
- наличие инфекционных заболеваний;
- туберкулез;
- хронический вирусный гепатит;
- сердечная недостаточность;
- наличие в анамнезе злокачественных заболеваний;
- демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы;
- возраст моложе 18 лет;
- беременность и лактация.

Лечение псориатического артрита этанерцептом

Этанерцепт – димерный рекомбинантный растворимый рецептор к фактору некроза опухоли-α, соединенный с Fc-фрагментом человеческого IgG_1. Механизм действия препарата заключается в связывании со свободным ФНО-α и лимфотоксином-α, блокаде активации рецепторов к фактору некроза опухоли-α и блокировании эффектов фактора некроза опухоли-α и, следовательно, в подавлении иммуновоспалительных процессов при псориатическом артрите и ревматоидном артрите.

Эффективность этанерцепта у больных псориатическим артритом изучена в рандомизированном мультицентровом плацебоконтролируемом исследовании (Mease P. и соавт., 2004).

Лечили 205 больных псориатическим артритом этанерцептом, при этом половина из наблюдавшихся больных была рефрактерна к предшествующему лечению метотрексатом. Через 12 недель лечения положительный эффект по критериям PsARC, в том числе значительное уменьшение количества воспаленных и болезненных суставов, был получен у 72% больных.

Показания к лечению псориатического артрита этанерцептом те же, что к лечению инфликсимабом.

Методика применения этанерцепта при псориатическом артрите

Этанерцепт (энбрел) – выпускается в виде готовых для инъекций шприцов, содержащих по 25 и 50 мг препарата, а также в виде лиофилизированного порошка для инъекций во флаконах, содержащих 25 мг препарата.

Этанерцепт применяется для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита, тяжело прогрессирующего анкилозирующего спондилоартрита, ювенильного ревматоидного артрита у детей старше 4 лет.

При псориатическом артрите этанерцепт вводят подкожно по 25 мг 2 раза в неделю или по 50 мг 1 раз в неделю в течение 12 недель и более.

Возможные побочные эффекты этанерцепта аналогичны побочным эффектам адалимумаба (см. выше).

Появились сообщения об эффективности лечения псориатического артрита новым человеческим антителом к фактору некроза опухоли-α *голимумабом* (A.A.Hammadi, H.Badsha, 2010) – по 50 мг п/к каждые 4 недели.

В табл. 76.7 представлено использование основных групп лекарственных препаратов при различных клинических проявлениях псориатического артрита с уровнями доказательности рекомендаций (Soriano E., Mc Hugh N., 2006).

Экстракорпоральная терапия псориатического артрита

Экстракорпоральные методы лечения псориатического артрита (плазмаферез, гемосорбция) оказывают влияние на механизмы, участвующие в патогенезе заболевания, так как позволяют удалить аутоантитела и циркулирующие иммунные комплексы или уменьшить их содержание в крови, снизить уровень провоспалительных цитокинов, токсинов и продуктов клеточного распада. Экстракорпоральные методы лечения оказывают иммуномодулирующее влияние, что способствует улучшению течения псориатического артрита.

Основными показаниями к экстракорпоральным методам терапии, прежде всего плазмаферезу, являются:

- неуклонное прогрессирование псориатического артрита, сохранение высокой клинической и иммунологической активности, несмотря на проводимую терапию;
- неэффективность базисной противовоспалительной (болезнь-модифицирующей) терапии

https://t.me/medknigi

Таблица 76.7. Использование основных групп препаратов при различных проявлениях псориатического артрита

Клинические проявления	Методы лечения	Уровни доказательности рекомендаций
1. Периферический артрит	НПВП	Ib, A
	ВСГК	4, D
	МТ	Ib-3, B
	ЦсА	Ib-3, B
	СФС	Ib, A
	ЛФ	Ib, A
	Анти-ФНО-α	Ib, A
2. Псориаз кожи и ногтей	Стероидные мази, ПУВО-терапия, УВО-терапия	
	МТ	
	ЦсА	Ib, A
	ЛФ	Ib, A
	Анти-ФНО-α	Ib, A
		Ib, A
3. Псориатический спондилоартрит	НПВП	Ia, B
	ФТ	Ia, B
	Анти-ФНО-α	Ia, A
4. Дактилит	НПВП	IV, D
	ВСГК	IV, D
	Анти-ФНО-α	Ib, A
5. Энтезит	НПВП	IV, D
	ВСГК	IV, D
	Анти-ФНО-α	Ib, A

Условные обозначения: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ВСГК – внутрисуставные глюкокортикоиды; ФТ – физиотерапия; МТ – метотрексат; ЛФ – лефлуномид, СФС – сульфасалазин, анти-ФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли-α; ПУВО- терапия – фотохимиотерапия; УВО-терапия – фототерапия.
Источник: Soriano E., McHugh M., Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. – A Systematic Review. J. Rheumatology, 2006, 33, 1-7.
Категории доказательности и уровни рекомендаций, использованные в таблице:
Категории доказательности:
Ia – метаанализ рандомизированных контролируемых исследований;
Ib – рандомизированное контролируемое исследование;
IIa – контролируемое исследование без рандомизации;
IIb – квазиэкспериментальное исследование;
III – неэкспериментальные описательные исследования, такие как сравнение, корреляция или исследование «случай-контроль»;
IV – сообщения экспертных комитетов или мнение авторитетных специалистов, или сочетание указанных вариантов.
Уровни рекомендаций:
A – рекомендация основана на категории доказательности I;
B – рекомендация основана на категории доказательности II или экстраполирована из I категории;
C – рекомендация основана на категории доказательности III или экстраполирована из II категории;
D – рекомендация основана на категории доказательности IV или экстраполирована из III категории.

(как монотерапии, так и комбинированной);
- злокачественная форма псориатического артрита с системными проявлениями;
- поливалентная аллергия, сопутствующая псориатическому артриту и способствующая его обострениям, мешающая проведению рациональной фармакотерапии.

Сеансы плазмафереза проводят 1 раз в 3 дня, курс лечения состоит из 3-4 процедур, объем эксфузии плазмы с соответствующей заменой свежезамороженной плазмы колеблется от 600 до 1000 мл и зависит от стабильности гемодинамики и выраженности клинико-лабораторной картины заболевания.

https://t.me/medknigi

Экстракорпоральная терапия значительно повышает эффективность проводимых лечебных мероприятий, способствует наступлению ремиссии псориатического артрита и увеличению ее продолжительности.

По мнению В.И.Мазурова (2008), плазмаферез можно сочетать с ультрафиолетовым или лазерным облучением крови, что усиливает иммуномодулирующий эффект плазмафереза.

Физиотерапевтическое лечение

Физиотерапевтическое лечение псориатического артрита не является ведущим методом, но играет большую роль в сохранении функции суставов, купировании боли и воспаления в пораженных суставах.

Наиболее распространенными и хорошо переносимыми физиопроцедурами являются магнитотерапия и транскутанная лазеротерапия. Эти процедуры помогают купированию боли и воспалительных явлений в пораженных суставах.

Можно вначале провести 7-8 процедур магнитотерапии, затем при недостаточном уменьшении болевого синдрома провести столько же сеансов лазерной терапии. Многие физиотерапевты при выраженном болевом суставном синдроме предпочитают начинать лечение с лазерной терапии.

Хорошим противовоспалительным эффектом обладают электро- и фонофорез 50% раствора димексида, гидрокортизона на пораженный сустав.

Многие исследователи считают, что определенное положительное воздействие не только на пораженную псориазом кожу, но и на суставы оказывает ПУВА-терапия – фотохимиотерапия, являющаяся вариантом искусственной фототерапии. Суть ПУВА-терапии заключается в том, что пациент вначале принимает фотосенсибилизирующий препарат, псорален, затем через 2 часа в специальной ПУВА-кабине проводится ультрафиолетовое облучение (длина волны от 320 до 400 нм). Сеансы фотохимиотерапии выполняются 1 раз в 3 дня с постепенным увеличением дозы ультрафиолетового облучения. Курс лечения может составить 15-20 процедур. ПУВА-терапия предназначена прежде всего для улучшения состояния пораженной псориазом кожи. Согласно данным Zarebska Z. (1994), под влиянием этого метода лечения уменьшается клеточная пролиферация и активность Т-лимфоцитов, что в последующем уменьшает ороговение кожи и выраженность очагов псориаза. Предполагается, что при этом осуществляется положительное воздействие на воспаленные суставы. Однако следует отметить, что четкого представления о терапевтическом влиянии ПУВА-лечения на суставы при псориатическом артрите пока еще нет. Существуют модификации ПУВА-терапии. Вместо приема внутрь предложено использовать псорален в растворе для ванны в концентрации 4,6 мг/л (33 мл 8-метоксипсоралена разводят в 80 л воды); продолжительность ванны – 15 минут. Ультрафиолетовое облучение кожи проводится через 20 минут после принятия ванны. Лечение ваннами с последующим ультрафиолетовым облучением кожи производится 3 раза в неделю, курс лечения 21 сеанс.

Выраженное положительное воздействие на течение псориаза и псориатического артрита оказывает лечение в санаториях и лечебницах Мертвого моря с использованием его природных факторов: морской воды с определенным солевым составом; грязевых аппликаций, инсоляции.

Ю.Э.Русак (1997) описывает методику лечения, при которой создаются искусственные условия, близкие к Мертвому морю. Методика включает применение селективной фототерапии (длинноволновое и средневолновое ультрафиолетовое излучение 280-400 нм), прием солевой ванны в течение 15-20 минут (из расчета 3 кг поваренной соли на 80 л воды) с последующей обработкой очагов псориаза дитранолом (антралином).

Следует подчеркнуть, что физиотерапевтическое лечение псориатического артрита следует проводить после купирования высокой воспалительной активности, в неактивной фазе или при минимальной активности воспалительного процесса.

Лечебная физкультура и массаж

Лечебная физкультура должна быть обязательным компонентом лечебных мероприятий при псориатическом артрите, так как улучшает функциональное состояние суставов, предупреждает атрофию мышц и развитие контрактур. Лечебная физкультура должна начинаться сразу же, как только начнет снижаться активность воспалительного процесса. Лечебная физкультура проводится в режиме постепенного увеличения объема и нагрузки на суставы с учетом функциональных возможностей больного. Вначале выполняется изометрическое напряжение и расслабление мышц самим больным, а пассивные движения в суставах совершает врач или инструктор по лечебной физкультуре. В дальнейшем постепенно начинают выполнять активные движения в суставах.

В программу комплексной терапии псориатического артрита включается обязательно массаж прилежащих к пораженным суставам мышц. Целесообразен также общий массаж. Разумеется, во

время массажа следует избегать воздействия на пораженные псориазом участки кожи.

Хирургическое лечение

Целью ортопедического лечения псориатического артрита является сохранение, улучшение, а в некоторых случаях – даже восстановление функции пораженных суставов. Многими до сих пор предлагается в начальных стадиях псориатического артрита выполнять синовэктомию для купирования упорно протекающего воспалительного процесса в наиболее значимых в функциональном плане суставах. Удаление патологически измененной синовиальной оболочки может оборвать местный иммуновоспалительный процесс, а развивающаяся новая регенерированная синовиальная оболочка обеспечивает защитную функцию пораженного сустава. Однако операция синовэктомии эффективна далеко не во всех случаях заболевания. Наиболее эффективна она при моноартрите. Кроме того, псориатический артрит рассматривается как системное иммуновоспалительное заболевание и, следовательно, синовэктомия, выполненная в 1-2 суставах, вряд ли сможет купировать системный иммуновоспалительный процесс.

При тяжелых деструктивных изменениях сустава при псориатическом артрите может обсуждаться артропластика – создание нового сустава на основе разрушенного с использованием биологических и аллопластических материалов или эндопротезирование сустава. При абсолютной бесперспективности хирургического лечения значительно пораженного деструктивным процессом сустава выполняется артродез – искусственное закрытие сустава в физиологически выгодной позиции.

Противопоказания к хирургическому ортопедическому лечению:

- высокая активность воспалительного процесса;
- непрерывно рецидивирующее течение с частыми выраженными обострениями;
- сопутствующие гнойные инфекции.

Лечение псориаза кожи

Лечение псориаза кожи является обязательным компонентом лечебной программы и должно проводиться квалифицированным дерматологом параллельно с лечением псориатического артрита. Успешное лечение псориатического поражения кожи и ногтей способствует улучшению психологического состояния больных, качества жизни и в ряде случаев положительно влияет на течение непосредственно псориатического артрита.

Подробно лечение псориаза описано в соответствующих руководствах по дерматологии.

Здесь же отметим, что течение псориаза значительно улучшается и кожные проявления уменьшаются при применении описанных выше болезнь-модифицирующих препаратов (метотрексат, циклоспорин) и ингибиторов фактора некроза опухоли-α.

В ряде случаев эффективна **местная терапия**. К средствам местной терапии относятся:

- *глюкокортикоиды для наружного применения* (чаще в комбинации с салициловой кислотой) – дипросалик – бетамезон + салициловая кислота в виде мази; элоком-С – мометазон + салициловая кислота в виде мази; лоринден А – флуметазон + салициловая кислота в виде мази;
- *препараты витамина D* – кальципотриол и кальцитриол: дайвонекс (кальципотриол в виде мази, крема); псоркутан (кальципотриол в виде мази и крема); силкис (кальцитриол в виде мази);
- комбинированный препарат кальципотриола и бетаметазона – *дайвобет.*

В тяжелых случаях распространенного псориаза рекомендуют **системное лечение ретиноидами**. Используется *ацитретин* (неотигазон) в капсулах по 10 и 25 мг. Препарат является производным ретиноевой кислоты, нормализует процессы обновления, дифференцировки и ороговения клеток кожи. Назначается при псориазе в комбинации с местными средствами и ультрафиолетовым облучением. Терапевтический эффект развивается обычно через 2-3 недели и достигает максимума после 4-8 недель лечения. Его назначают внутрь по 25-30 мг 1 раз в день в течение 2-4 недель, затем по 25-50 мг 1 раз в день в течение 6-8 недель.

Возможные побочные эффекты: сухость кожи, трещины в углах рта, фотосенсибилизация, гингивит, головные боли, тошнота, нарушение сумеречного зрения, дислипидемия (увеличение в крови уровня холестерина, триглицеридов), нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз в крови). Противопоказания: нарушение функции печени, почек.

Международные рекомендации по лечению псориатического артрита

Рекомендации Британского общества ревматологов

В 2005 г. Британское общество ревматологов опубликовало руководство по лечению псориа-

тического артрита препаратами, блокирующими фактор некроза опухоли (S.Kyle и соавт., Guideline for anti-TNF-α therapy in psoriatic arthritis. Rheumatology 2005; 44: 390-397).

Приводим алгоритм лечения псориатического артрита препаратами, блокирующими фактор некроза опухоли (**рис. 76.1**), который, по сути, отражает основные положения этого руководства.

В алгоритме использованы следующие уровни доказательств:

- уровень А — метаанализ рандомизированных контролируемых исследований или контролируемое рандомизированное исследование;
- уровень В — контролируемое исследование или квазиэкспериментальное исследование;
- уровень С — сообщение комитета экспертов.

Рекомендации EULAR

В 2010 г. опубликованы рекомендации EULAR (Европейской антиревматической лиги) по ведению больных псориатическим артритом. Считаем необходимым привести основные положения новых рекомендаций EULAR по ведению больных псориатическим артритом:

- нестероидные противовоспалительные препараты могут быть использованы как препараты первой линии для лечения скелетно-мышечных проявлений у больных псориатическим артритом с вовлечением суставов;
- болезнь-модифицирующие антиревматические противовоспалительные препараты (БМПП), такие как метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид должны быть назначены для лечения ранних стадий псориатического артрита и больным с активной формой заболевания и манифестацией структурных повреждений и воспаления суставов;
- при активном псориатическом артрите и клинически выраженном псориазе следует обсудить вопрос о применении таких болезнь-модифицирующих противовоспалительных препаратов, как метотрексат, которые улучшают течение псориаза;
- пациенты с активным псориатическим артритом, которые не дают адекватного ответа на лечение по меньшей мере одним системным болезнь-модифицирующим препаратом, должны лечиться ингибитором фактора некроза опухоли-α;
- ингибиторы фактора некроза опухоли-α должны рассматриваться как препараты первой линии для лечения пациентов с активными энтезитами и/или дактилитом, преимущественным спондилоартритом при неэффективности НПВП или локальных кортикостероидов, а также для лечения пациентов с очень активным псориатическим артритом, которые безуспешно лечатся болезнь-модифицирующими противовоспалительными препаратами, особенно при наличии припухлости, структурных повреждений, воспалительных проявлений и/или клинически выраженных экстраартикулярных проявлений и особенно обширных поражений кожи;
- отсутствие эффекта от лечения первым ингибитором фактора некроза опухоли-α является основанием для замены его другим антагонистом фактора некроза опухоли-α;
- во время длительной терапии необходимо обращать внимание на безопасность лечения, а также лечение сопутствующих заболеваний.

Рекомендации Американской коллегии ревматологов

Большой интерес для практического врача представляют рекомендации Американской коллегии ревматологов «Ведение больных псориатическим артритом» (2009), основные положения которых сводятся к следующему:

- для лечения псориатического артрита применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов, болезнь-модифицирующие противовоспалительные (антиревматические) препараты (БМПП) и ингибиторы фактора некроза опухоли-α (ФНО-α);
- для лечения псориаза системные глюкокортикостероиды обычно не рекомендуются, так как могут вызвать постстероидное обострение псориаза и другие побочные эффекты. Их прием может рассматриваться только при специфических обстоятельствах и не на длительное время;
- для лечения псориатического артрита не рекомендуются соли золота, хлорохин. гидроксихлорохин;
- несмотря на то, что болезнь-модифицирующие препараты теоретически могут сохранить целостность и функцию суставов, потому что предупреждают или уменьшают их повреждение, этот эффект не продемонстрировал при псориатическом артрите ни один из препаратов;
- факторы, влияющие на выбор болезнь-модифицирующего препарата, у каждого пациента индивидуальны и включают его от-

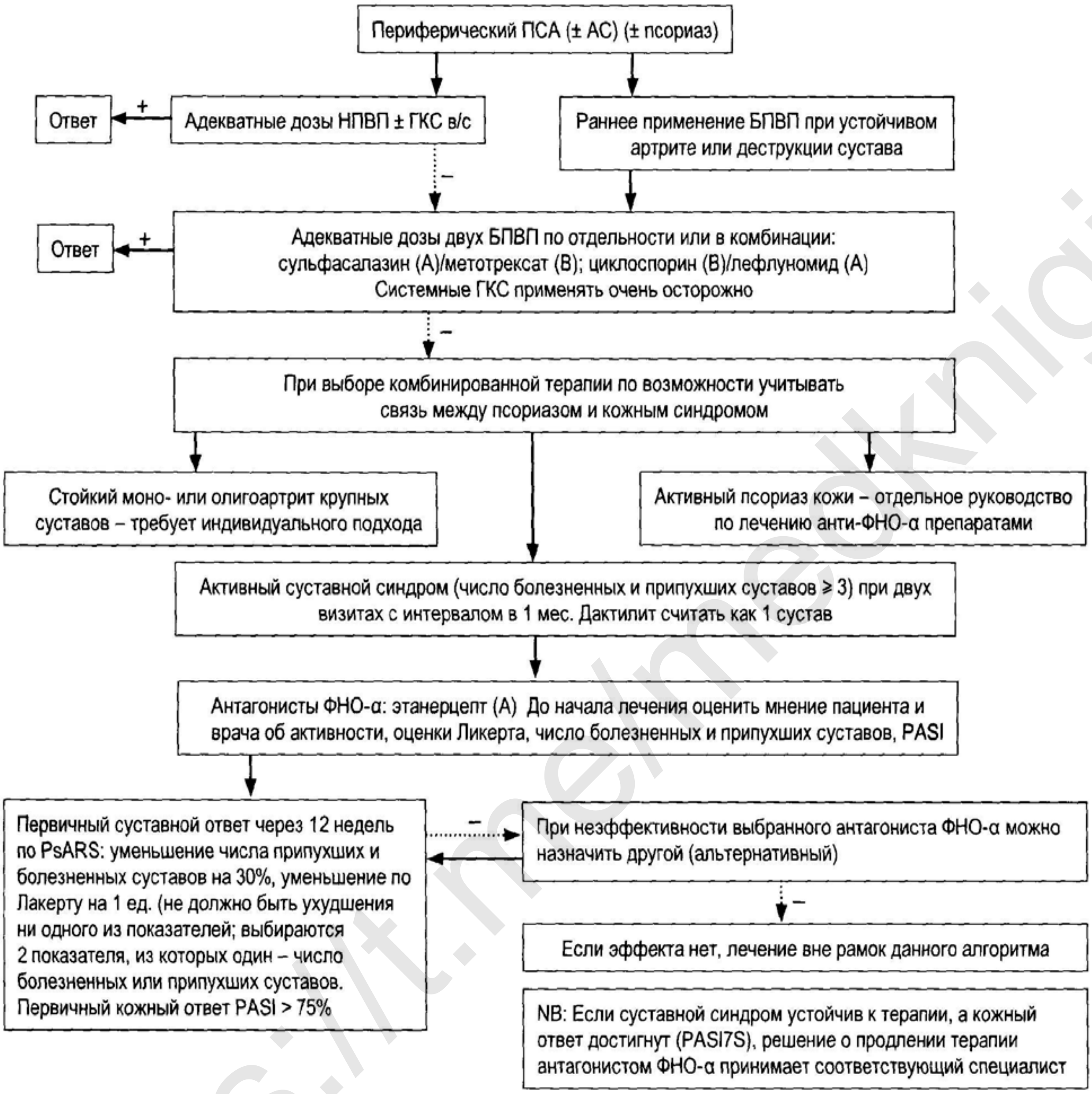


Рис. 76.1. Алгоритм лечения псориатического артрита. *Примечания:* (+/–) – наличие/отсутствие эффекта, ПСА – псориатический артрит; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГКС в/с – глюкокортикостероиды, вводимые внутрисуставно; БПВП – базисные противовоспалительные (болезнь-модифицирующие) препараты; PsARS – Psoriatic Arthritis Response Criteria – критерии ответа псориатического артрита на проводимое лечение – индекс, который является комбинированным показателем и включает глобальную оценку псориатического артрита по мнению пациента и врача, счет болезненных и припухших суставов; PASI – Psorias Area and Severity Index – индекс распространенности и тяжести псориаза; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α.

носительную эффективность, комплаентность (удобство применения), условия и стоимость мониторирования, включая визиты в клинику и стоимость лабораторных исследований, стоимость препарата, время наступления эффекта, частоту и выраженность возможных серьезных побочных эффектов;

- имеются четкие доказательства в пользу применения следующих болезнь-модифицирующих препаратов в качестве препаратов первой линии: сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид, циклоспорин;
- если начата терапия болезнь-модифицирующими препаратами, необходима консультация ревматолога;
- делать заключение об отсутствии эффекта болезнь-модифицирующего противовоспалительного препарата можно только при

https://t.me/medknigi

Таблица 76.8. Рекомендации GRAPPA по лечению псориатического артрита (2009)

Форма заболевания	Рекомендуемое лечение (УД)	Комментарии
Периферический артрит		
Легкая форма	НПВП (А)	Для контроля суставных, но не кожных симптомов
Все формы	Внутрисуставное введение ГКС	Можно применять при постоянном воспалении сустава, избегать введения через пораженную кожу. Повторные введения в сустав - с осторожностью
Форма средней тяжести или тяжелая	БПВС: Сульфасалазин (А) Лефлуномид (А) Метотрексат (В) Циклоспорин (В)	Для всех пациентов с тяжелой или среднетяжелой формой периферического артрита. При легкой форме - в случае неэффективности НПВП и внутрисуставных инъекций ГКС
Форма средней тяжести или тяжелая	Ингибиторы ФНО (А)	Показаны при неэффективности хотя бы одного БПВС. Три доступных ингибитора ФНО (этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб) одинаково эффективны для лечения периферического артрита и замедления рентгенологического прогрессирования. Пациентам с плохим прогнозом назначать ингибиторы ФНО даже при наличии эффекта стандартных БПВП
Поражение позвоночника		
Легкое или средней тяжести	НПВП (А) Физиотерапия (А) Обучение пациентов, аналгезия и введение ГКС в крестцово-подвздошные сочленения (А)	
Средней тяжести или тяжелое	Ингибиторы ФНО (А)	При неэффективности приведенного выше лечения. Инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб оказались эффективными при АС, специалисты ожидают аналогичного эффекта при псориатическом поражении позвоночника
Энтезиты		
Легкая форма	НПВП, физиотерапия, ГКС (D)	
Форма средней тяжести	БПВП (D)	
Тяжелая форма	Ингибиторы ФНО (А)	Доказана эффективность инфликсимаба и этанерцепта (при спондилоартропатиях)
Дактилиты		
Все формы	НПВП (D)	Обычно назначаются первыми
Все формы	Глюкокортикоиды	Многие специалисты быстро назначают ГКС парентерально
Резистентные формы	БПВП	При почти всегда отмечающейся высокой активности заболевания
Все формы	Инфликсимаб	Имеются доказательства

https://t.me/medknigi

Таблица 76.9. Степени тяжести псориатического артрита (Международная группа по изучению псориаза и псориатического артрита, 2009)

Проявления	Легкая форма	Форма средней тяжести	Тяжелая форма
Периферический артрит	Припухлость или болезненность менее 5 суставов	Припухлость или болезненность 5 и более суставов	Припухлость или болезненность 5 и более суставов
	Нет повреждений на рентгенограмме	Повреждения на рентгенограмме	Тяжелые повреждения на рентгенограмме
	Функция суставов не нарушена	Функция суставов нарушена умеренно	Тяжелые нарушения функции суставов
	Качество жизни снижено минимально	Качество жизни снижено умеренно	Тяжелое нарушение качества жизни
Поражение позвоночника	Незначительная боль, функция не нарушена	Утрата функции или индекс BASDAI > 4	Отсутствие эффекта от лечения
Энтезиты	Вовлечены 1-2 энтеза, функция не утрачена	Вовлечены > 2 энтезов или утрата функции	Утрата функции или вовлечение > 2 энтезов с отсутствием эффекта от лечения
Дактилит	Боль отсутствует или слабо выражена, функция нормальная	Эрозивное поражение или утрата функции	Отсутствие эффекта от лечения

условии, что применялся препарат один или в комбинации в адекватном терапевтическом трайле, лечение длилось не менее 3 месяцев, из которых в течение 2 месяцев он применялся в стандартной целевой дозе (за исключением достоверной непереносимости или токсичности, что не позволило применить целевую дозу);

- делать заключение о непереносимости или токсичности базисного противовоспалительного препарата можно, если лечение в связи с непереносимостью или токсичностью препарата прекращено за 2 месяца до или через 2 месяца спустя после достижения терапевтической дозы;
- нет специфических доказательств необходимости комбинированной терапии; вместе с тем у тех пациентов, у которых лечение одним препаратом не дало эффекта, или у которых развивается прогрессирование поражения суставов, несмотря на лечение, можно применить комбинацию 2 или более препаратов;
- антагонисты фактора некроза опухоли-α должны применяться у пациентов, которые не дают положительного ответа на лечение по меньшей мере одним базисным противовоспалительным препаратом или если отсутствие эффекта от лечения базисным противовоспалительным препаратом сочетается с плохим прогнозом.

Рекомендации Международной группы по изучению псориаза и псориатического артрита

В 2009 г. Международная группа по изучению псориаза и псориатического артрита опубликовала рекомендации по лечению псориатического артрита с учетом степени его тяжести (**табл. 76.8, табл. 76.9**).

В заключение главы приводим *принципы дифференцированной терапии псориатического артрита* с использованием основных методов лечения согласно российскому национальному руководству «Ревматология» (2008) с дополнениями.

Как указано в руководстве, последовательность назначения основных групп препаратов следующая:

1. Псориатический артрит:
- НПВП;
- БПВП;
- внутрисуставное введение глюкокортикостероидов;
- ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб).

2. Псориаз кожи и ногтей:
- стероидные мази;
- мази с кальципотриолом;
- ПУВА-терапия;
- системное применение метотрексата;

https://t.me/medknigi

- системное применение циклоспорина;
- ингибитор ФНО-α (инфликсимаб);
- плазмаферез (при тяжелом распространенном течении).

3. **Псориатический спондилоартрит:**
 - НПВП;
 - глюкокортикостероиды в крестцово-подвздошные сочленения;
 - пульс-терапия глюкокортикостероидами (1000 мг солу-медрола, т.е. метилпреднизолона в 300 мл изотонического раствора внутривенно капельно 1 раз в день 3 дня);
 - ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб).
4. **Дактилит:**
 - НПВП;
 - внутрисуставное или периартикулярное введение глюкокортикостероидов;
 - ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб)
5. **Энтезиты:**
 - НПВП;
 - периартикулярное введение глюкокортикостероидов;
 - ингибиторы фактора некроза опухоли-α (инфликсимаб).
6. **Злокачественная форма с системными проявлениями:**
 - БПВП (метотрексат, лефлуномид, циклоспорин с учетом противопоказаний и побочных эффектов);
 - системная глюкокортикостероидная терапия;
 - плазмаферез;
 - ингибиторы фактора некроза опухоли-α.

https://t.me/medknigi

77 Лечение синдрома Стилла у взрослых

Синдром (болезнь) Стилла у взрослых — мультисистемное воспалительное заболевание неизвестной этиологии и с неуточненным патогенезом, характеризующееся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, кожной сыпью, артритами (артралгиями), миалгиями, иногда поражением внутренних органов, серонегативностью по ревматоидному фактору.

Синдром Стилла во многом напоминает описанный этим автором системный вариант ювенильного ревматоидного артрита. Синдром Стилла у взрослых впервые описал Bywaters E. в 1971 году.

Нозологическая самостоятельность синдрома Стилла у взрослых окончательно до сих пор не определена. В МКБ-10 болезнь Стилла отнесена к серонегативному ревматоидному артриту и включена в рубрику М 06.1.

М 06.0 — Серонегативный ревматоидный артрит.
М 06.1 — Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых.

В классификации ревматоидного артрита ассоциации ревматологов России 2007 г. болезнь Стилла у взрослых отнесена к особым клиническим формам ревматоидного артрита наряду с синдромом Фелти.

Такой же точки зрения придерживаются Н. Ф. Сорока и В. Е. Ягур, которые в руководстве для врачей «Клиническое исследование суставов при ревматических заболеваниях» (2006) приводят следующее определение заболевания: «Болезнь (синдром) Стилла у взрослых — это вариант серонегативного ревматоидного артрита, соответствующий по диагностическим критериям синдрому Стилла у детей, но возникающий после 16 лет, в 95% случаев в возрасте от 16 до 35 лет».

Наряду с этим достаточно широко распространено мнение о нозологической самостоятельности болезни Стилла, которую нужно дифференцировать с ревматоидным артритом (Fautrel B., 2004; *Efthimiou P. и соавт., 2005 и др.*).

Точных данных о распространенности болезни Стилла у взрослых нет. Предположительно 0,5–9% больных с диагнозом «лихорадка неясного генеза» могут иметь болезнь Стилла у взрослых. В Японии распространенность заболевания колеблется от 7,3 до 14,7 случаев на 1 миллион населения, а новые случаи болезни регистрируются с частотой 2–3 случая на 1 млн. жителей в год, во Франции — 1–2 новых случая на 1 млн. жителей в год (Fautrel B., 2004).

Болеют болезнью Стилла преимущественно молодые люди от 18 до 35 лет. Однако описаны единичные и очень трудные для диагностики случаи начала заболевания в возрасте 70 лет и старше (Uson J. и соавт., 1993).

Половых различий не существует, мужчины и женщины болеют одинаково часто.

Этиология болезни Стилла у взрослых неизвестна. Обсуждается роль обнаруженных в нескольких случаях вирусов краснухи, герпеса, цитомегаловируса, вируса парагриппа, иерсиний, микоплазмы, пневмонии. В таких ситуациях всегда требуется тщательный анализ клинических и лабораторных данных и дифференциальная диагностика с реактивными артритами. Окончательно роль инфекции как причины болезни Стилла у взрослых не доказана.

Генетические аспекты заболевания не уточнены, однако имеются указания на более частую встречаемость у больных антигена HLA B35.

Патогенез болезни Стилла у взрослых детально не изучен. Предполагается, что в основе болезни лежит иммуновоспалительный процесс, в частности, развитие не некротизирующего иммунокомплексного васкулита. Ключевую роль в иммуновоспалительном процессе играет ИЛ-18, индуцирующий ИЛ-8, ФНО-α и поражение печени.

Основные клинические проявления

Начало заболевания. Чаще всего болезнь Стилла у взрослых начинается с фарингита (боли в горле при глотании, ощущение першения, царапанья в горле) и общих симптомов (общая слабость, потеря аппетита, тошнота, миалгии, артралгии, быстрое снижение массы тела).

Лихорадка — важнейший клинический синдром. Чаще всего она появляется через 2–3 недели после фарингита.

Более 99% больных имеют лихорадку более 39°С, причем у 2/3 больных возможно повышение до 40°С. Особенности лихорадки при болезни Стилла у взрослых:

- максимальная выраженность лихорадки наблюдается в самом начале заболевания и у более молодых пациентов. Невысокая и атипичная

https://t.me/medknigi

лихорадка чаще бывает в возрастных группах старше 35 лет;
- характерны однократные или двукратные ежедневные подъемы температуры тела (обычно максимальные цифры в вечернее время и нормализация утром, реже — два пика повышения температуры тела в течение суток); у 20% больных температура тела к норме не возвращается;
- пароксизму лихорадки предшествует потрясающий озноб;
- снижение температуры тела сопровождается обильным потоотделением;
- у каждого больного лихорадка появляется в одно и то же время постоянно до начала противовоспалительной терапии.

Кожная сыпь. Почти у 92% всех больных наблюдаются кожные изменения, но специфическая кожная сыпь Стилла встречается в 80–86% случаев.

Особенности классической кожной сыпи Стилла:
- имеет макулярный или макулопапулезный (пятнисто-папулезный) характер, иногда со свободным центром;
- сыпь «цвета лосося, семги» (реже эритематозная);
- сыпь появляется на высоте фебрильной атаки и может существовать всего лишь несколько часов;
- места расположения сыпи — чаще на разгибательной поверхности суставов конечностей, на туловище, шее, реже — на лице;
- у 1/3 больных сыпь возвышается над поверхностью кожи;
- характерен феномен Koebner — сыпь легко возникает при надавливании или травматизации кожи.

В редких случаях появление сыпи сопровождается кожным зудом. Характерным проявлением считается выраженный дерматографизм в виде кожного уртикарного ответа на локальную стимуляцию. При длительности болезни больше 10 лет типичная кожная сыпь наблюдается не часто.

Возможны атипичные кожные изменения в виде алопеции, феномена Рейно, петехий, узловатой эритемы.

Суставной синдром. Артралгии и миалгии являются очень частыми проявлениями болезни Стилла у взрослых и могут появиться уже в начале заболевания.

Артриты, как правило, несимметричные, в виде олигоартрита, развиваются одновременно с лихорадкой и сыпью или вскоре после этого. Воспалительный процесс локализуется в крупных и мелких суставах и выражается в болях и припухлости кожи в области суставов, ограничением в них движений.

Поражаются следующие суставы (в порядке убывания частоты поражения): коленные, лучезапястные, голеностопные, локтевые, плечевые, проксимальные межфаланговые, дистальные межфаланговые, плюснефаланговые суставы и суставы шейного отдела позвоночника. Поражение крестцово-подвздошных сочленений наблюдается редко и не характерно.

По мере хронизации заболевания в клинической картине на первый план выходит поражение лучезапястных суставов.

Для болезни Стилла взрослых характерна ассоциация с костными запястными и пястно-запястными анкилозами. Они регистрируются у 1/2 больных при системном варианте начала заболевания. Полный анкилоз в области запястий безболезнен. Анкилозы развиваются также в области стоп и шейного отдела позвоночника (при хронизации процесса).

Поражение мышечной системы. Генерализованные миалгии наблюдаются у большинства больных уже в начале заболевания. Однако тяжелые миопатии и миозиты не характерны для болезни Стилла взрослых и бывают очень редко.

Поражение ретикулоэндотелиальной системы. Лимфаденопатия наблюдается у 60–65% больных, но не является доминирующим признаком в клинической картине болезни. Хорошо пальпируются мягкие лимфатические узлы в области шеи, подмышечные, паховые, а с помощью УЗИ можно обнаружить увеличение мезентериальных и парааортальных лимфоузлов. Плотная (твердая) консистенция лимфоузлов или локальное, одностороннее их увеличение требуют исключения злокачественных новообразований или инфекционных воспалительных процессов. С дифференциально-диагностической целью в таких ситуациях, особенно у лиц старше 50 лет и для исключения лимфопролиферативных заболеваний, проводится биопсия лимфатических узлов.

Увеличение селезенки определяется у 40–45% больных.

Поражение других органов. Приблизительно у 40% больных определяется увеличение печени, у 70% больных — повышенные уровни сывороточных аминотрансфераз, нередко — гипоальбуминемия, что свидетельствует о нарушении функциональной способности печени. В печеночных биоптатах имели место перипортальная мононуклеарная/лимфоцитарная инфильтрация и гиперплазия клеток Купфера.

https://t.me/medknigi

Приблизительно у 30–40% больных наблюдаются перикардит и плеврит (обычно с двусторонним плевральным выпотом). Течение плеврита обычно нетяжелое, а перикардит может сопровождаться накоплением большого количества жидкости в перикарде и тяжелым клиническим течением, вплоть до тампонады сердца. Очень редко бывает миокардит.

У 20–30% больных диагностируется пневмонит, проявляющийся кашлем, тяжелой одышкой, обильной крепитацией и мелкопузырчатыми хрипами над большей частью легких, альвеолярной и интерстициальной инфильтрацией в обоих легких по данным рентгенографии. Характерным признаком пневмонита является неэффективность антибактериальной терапии и быстрое наступление терапевтического эффекта от глюкокортикостероидов. В редких случаях описывали респираторный дистресс-синдром.

Лабораторные данные

Общий анализ крови:

- лейкоцитоз, в большинстве случаев в пределах $15{,}0-30{,}0\times10^9$/л с выраженным преобладанием количества нейтрофилов;
- тромбоцитоз (количество тромбоцитов больше 400×10^9/л);
- значительное увеличение СОЭ (более чем у 90% больных увеличение СОЭ достигает 50 мм/час и даже больше);
- анемия (не всегда).

Биохимический анализ крови:

- значительное увеличение содержания ферритина в сыворотке крови (иногда даже > 10 000 мг/дл) при одновременном снижении уровня гликолизированного ферритина (< 20%). Повышение уровня ферритина обусловлено усиленным синтезом его гепатоцитами под влиянием провоспалительного цитокина ИЛ-6;
- *снижение альбумина в сыворотке крови ниже* 3,5 мг/дл (< 35 г/л);
- повышение уровня аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз;
- гипергаммаглобулинемия (у 50% больных); высокие уровни С-реактивного белка;
- увеличение сывороточного амилоида А, α-ацидгликопротеина, α-антихимотрипсина.

Иммунологический анализ крови:

- возможно увеличение циркулирующих иммунных комплексов (признак непостоянный);
- дефицит IgA (признак непостоянный);
- увеличение титров антистрептолизина О (не всегда);
- отсутствие в крови ревматоидного фактора;
- отсутствие антинуклеарных антител или очень низкие их титры.

Рентгенография суставов

Рентгенограмма суставов в начале заболевания обычно нормальная, иногда выявляется околосуставная остеопения. При развившемся хроническом артрите — анкилоз лучезапястных и запястно-пястных суставов. Иногда такие же изменения выявляются в суставах плюсны. Необычным и редким рентгенографическим проявлением заболевания может быть анкилоз интерапофизеальных суставов шейного отдела позвоночника и дистальных межфаланговых суставов с формированием узелков Гебердена.

В редких случаях при быстром прогрессирующем поражении тазобедренных и коленных суставов может наблюдаться эрозивно-деструктивный процесс.

Диагностические критерии

Диагностические критерии болезни Стилла взрослых разработаны различными авторами, и все они применяются в клинической практике.

Диагностические критерии M. Yamaguchi и соавт. (1992)

Большие критерии:

1. Лихорадка ≥ 39°С в течение 1 недели и более.
2. Артралгии в течение 2 недель и более.
3. Типичная кожная сыпь Стилла.
4. Лейкоцитоз ≥ 10 000 в 1 $мм^3$ и нейтрофилез ≥ 80%.

Малые критерии:

1. Боли в горле (воспаление горла).
2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия.
3. *Лабораторные признаки дисфункции печени.*
4. Отсутствие в сыворотке крови ревматоидного фактора и антинуклеарных антител.

Диагноз болезни Стилла у взрослых устанавливается при:

- наличии 5 критериев (2 из них должны быть большими);
- исключении инфекций (особенно сепсиса, инфекционного мононуклеоза), злокачественных опухолей (особенно лимфом) и других ревматических болезней (особенно узелкового периартериита и ревматоидного).

Чувствительность критериев — 96,2%, специфичность — 92,1%.

https://t.me/medknig

Диагностические критерии Fautrell B. и соавт. (2002)

Большие критерии:
1. Высокая лихорадка ≥ 39°С.
2. Артралгия.
3. Транзиторная эритема.
4. Фарингит.
5. Количество полиморфнонуклеарных клеток в лейкоцитарной формуле ≥ 80%.
6. Гликозилированный ферритин ≤ 20%.

Малые критерии:
1. Макулопапулезная сыпь.
2. Лейкоцитоз ≥ 10 000 в 1 мм^3.

Диагноз болезни Стилла у взрослых ставится при:
- наличии 4 и более больших критериев, или
- наличии 3 больших и 2 малых критериев.

Диагностические критерии J. J. Gush и соавт. (1987)

Большие критерии (каждый 2 балла):
1. Ежедневная лихорадка > 39°С.
2. Сыпь Стилла.
3. Лейкоцитоз > 12 000 в 1 мм^3 + СОЭ > 40 мм/ч.
4. Отсутствие в сыворотке крови ревматоидного фактора и антинуклеарных антител.
5. Запястный анкилоз.

Малые критерии (каждый 1 балл):
1. Начало в возрасте до 35 лет.
2. Артрит.
3. Продром с воспаленным горлом.
4. Вовлечение ретикулоэндотелиальной системы или подъем в сыворотке крови уровня печеночных ферментов.
5. Полисерозит.
6. Шейный или тарзальный анкилоз.

Диагноз болезни Стилла взрослых:
- определенный: более 10 баллов при 6 месяцах наблюдения;
- вероятный: более 10 баллов при 6 неделях наблюдения.

Специфичность диагностических критериев – 92%, чувствительность – 80%.

Диагностические критерии J. A. Goldman и соавт. (1980)

1. Высокие пики лихорадки.
2. Полиартрит.
3. Лейкоцитоз > 10×10^9/л.
4. Отрицательный ревматоидный фактор.
5. Один из следующих:
 - лимфаденопатия,
 - спленомегалия,
 - серозиты,
 - быстропроходящая сыпь.
6. Отсутствие других причин.

Течение заболевания, клинические варианты

Fautrell B. (2004) выделяет в клиническом течении заболевания две основные формы: течение в виде отдельных эпизодов и хроническое течение заболевания.

Течение в виде отдельных эпизодов бывает различным: у одних больных это единичный эпизод заболевания с постепенным регрессом симптомов в течение нескольких недель или месяцев под влиянием лечения, у других — могут появляться новые эпизоды болезни после нескольких лет без всяких симптомов.

Хроническое течение заболевания наблюдается у отдельных пациентов и характеризуется частыми приступами (обострениями), возникающими через различные интервалы времени (недели или месяцы) и требующими лечения.

Хроническое течение подразделяется на 2 основные формы:
- системные формы с выраженной лихорадкой у большинства больных;
- суставные формы с преимущественным вовлечением суставов (наблюдаются у 1/3 больных) с выраженным поражением хрящей и деструкцией пораженных суставов при отсутствии лечения.

Gush J. и соавт. (1987), Kraetsch H. и соавт. (1997), Pouchot J. и соавт. (1991) предлагают выделять следующие варианты течения болезни Стилла взрослых.

1. Циклический системный вариант.

При этом варианте преобладают системные поражения, а поражение суставов выражено умеренно, протекает параллельно системным проявлениям. Этот вариант подразделяется на:

а) моноциклический (самоограничивающийся) системный вариант — характеризуется единственным приступом болезни с системными проявлениями (длительность приступа различна) с последующей клинико-лабораторной ремиссией;

б) полициклический системный вариант — наблюдаются два и более эпизодов болезни с системными проявлениями (обычно с полной ремиссией между эпизодами), про-

https://t.me/medknigi

должительность интервалов между обострениями различна, но не менее 2 месяцев.

2. *Хронический суставной вариант.*

В клинической картине доминирует в разной степени выраженное поражение суставов (может наблюдаться их деструкция), при этом одновременно может быть или не быть полициклический системный процесс.

Знание клинических вариантов важно для выработки соответствующей лечебной тактики.

Лечебная программа

Общепринятых стандартов лечения этого заболевания пока не существует. Основой лечебных мероприятий является медикаментозная терапия, включающая следующие группы лекарственных препаратов:

- нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики;
- глюкокортикостероиды (системная глюкокортикостероидная терапия в виде приема внутрь, в отдельных случаях — внутривенно);
- болезнь-модифицирующие (базисные) противовоспалительные препараты (метотрексат, циклоспорин, иногда другие — препараты золота, гидроксихлорохин);
- иммуноглобулин внутривенно;
- ингибиторы фактора некроза опухоли-α (инфликсимаб, этанерцепт).

Fautrel B. (2004) предлагает разделить лечебные мероприятия при болезни Стилла на две условные группы.

Первая группа мероприятий соответствует симптоматическому лечению, которое может начинаться непосредственно, даже и тогда, когда диагноз заболевания полностью не установлен. К этой группе относятся: анальгетики (парацетамол, ацетаминофен, комбинированные препараты парацетамола с кодеином или декстропропоксифеном), нестероидные противовоспалительные препараты.

Вторая группа лекарственных средств является более эффективной, способна устранить симптомы заболевания. Однако препараты этой группы имеют серьезные побочные эффекты и не должны применяться при отсутствии полной уверенности в диагнозе болезни Стилла взрослых К этой группе препаратов Fautrel B. (2004) относит: глюкокортикостероиды (внутрь или внутривенно); метотрексат; циклоспорин; внутривенный иммуноглобулин; антагонисты фактора некроза опухоли-α.

Механизм действия, побочные эффекты названных групп лекарственных препаратов, противопоказания к их назначению подробно описаны в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение нестероидными противовоспалительными средствами

В большинстве случаев лечение болезни Стилла взрослых начинается с назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в средних терапевтических дозах (*неселективные НПВП* — индометацин в суточной дозе 75—150 мг в 3 приема, лучше индометацин продленного действия — метиндол по 75 мг 1—2 раза в сутки; диклофенак-вольтарен в суточной дозе 75—150 мг в 2—3 приема; напроксен в суточной дозе 1000 мг в 2 приема; кетонал-кетопрофен в суточной дозе 150 мг в 3 приема; *преимущественно селективные НПВП* — мелоксикам-мовалис 7,5—15 мг в 1 прием, нимесулид в суточной дозе 200—400 мг в 2 приема, *высокоселективные НПВП* (коксибы) — целекоксиб 200—400 мг в 2 приема; эторикоксиб — аркоксиа 30—60 мг 1 раз в день).

Селективные НПВП и коксибы особенно предпочтительны, учитывая очень редкое развитие гастропатии, энтеропатии и гепатопатии при их применении по сравнению с неселективными НПВП.

У некоторых больных суставные боли хорошо купируются и значительно снижается или нормализуется температура тела при приеме блокатора ЦОГ-3 *ацетаминофена* (парацетамола) по 0,5 г 4 раза в сутки или *паноксена* (комбинированный препарат, содержащий в 1 таблетке 50 мг диклофенака и 500 мг парацетамола) по 1 таблетке 2—3 раза в день.

При резко выраженных болях в суставах можно применить внутримышечно *диклоберл* (2,5% раствор диклофенака в ампулах по 3 мл) 1—2 раза в день или *кетопрофен* (кетонал) — 5% раствор по 2 мл внутримышечно 1—2 раза в день, *мовалис* (15 мг препарата в ампуле 1,5 мл) 1 раз в сутки.

Нестероидные противовоспалительные препараты, применяемые в виде монотерапии, эффективны лишь у 7—15% больных, по некоторым данным — у 20—25% пациентов при приеме в течение 1—3 месяцев (Bank I. и соавт., 1985).

НПВП наиболее показаны больным с течением заболевания в виде отдельных острых эпизодов Кроме того, они применяются в составе комплексной терапии при хронической суставной форме заболевания.

https://t.me/medknigi

Лечение глюкокортикостероидами

Как указывает Efthimiou P. и соавт. (2006), большинство больных нуждается в назначении глюкокортикостероидной терапии нередко с самого начала заболевания. Эффективность глюкокортикостероидной терапии болезни Стилла взрослых убедительно показана Wouters и соавт. (1986), в наблюдениях которого у 76% больных констатирован благоприятный эффект глюкокортикостероидной терапии при суставной и системной формах заболевания.

Глюкокортикостероиды назначаются при болезни Стилла взрослых по следующим показаниям:

- неэффективность лечения хронической суставной формы нестероидными противовоспалительными препаратами;
- циклические системные варианты, особенно полициклический, с поражением перикарда и выраженным перикардиальным выпотом и даже тампонадой сердца, миокарда, легких, печени и при других жизнеугрожающих состояниях.

Назначают обычно *преднизолон* в суточной дозе 0,5—1,0 мг/кг массы тела до значительного улучшения состояния (иногда на это уходит 1—3 месяца или больше) с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей, которую принимают при отсутствии побочных явлений неопределенно долго (иногда даже несколько лет). Сроки лечения окончательно не определены. Длительная терапия глюкокортикостероидами может осложниться системными побочными эффектами (стероидный сахарный диабет, кушингоидное ожирение, остеопороз, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, атрофия мышц). Лечение глюкокортикостероидами следует сопровождать приемом препаратов кальция и витамина D с целью профилактики остеопороза.



Рис. 77.1. Алгоритм ведения взрослых пациентов с обострением синдрома Стилла (Efthimiou P. и соавт., 2006).

При наличии выраженного, упорного олигоартрита со стойким воспалительным и болевым синдромом глюкокортикостероиды можно применить *внутрисуставно* (дозы и формы вводимых внутрисуставно глюкокортикостероидов см. в главе «Лечение ревматоидного артрита»).

При тяжелых системных проявлениях с высокой активностью процесса можно рекомендовать *пульс-терапию* метилпреднизолоном (солумедролом) в виде внутривенных капельных вливаний 1000 мг 1 раз в день в течение 3 дней.

Лечение базисными (болезнь-модифицирующими) препаратами

Показания для назначения базисных противовоспалительных препаратов:

- хронические системные формы заболевания с персистирующей активностью, не поддающиеся многомесячному лечению глюкокортикоидами;
- необходимость снижения дозы глюкокортикоидов в случае развития побочных эффектов, глюкокортикоидной зависимости, рецидивах болезни при снижении дозы длительно применяемых глюкокортикостероидов (в этих ситуациях базисные препараты добавляют к глюкокортикостероидам).

Наиболее часто применяемым базисным противовоспалительным препаратом является *метотрексат* в дозе 7,5—15—20 мг в неделю. Методика лечения метотрексатом изложена в главе «Лечение ревматоидного артрита». Реже в связи с высокой токсичностью назначают *циклоспорин* (суточная доза колеблется от 2,5 до 5 мг).

Лечение внутривенными инъекциями иммуноглобулина

Внутривенное введение иммуноглобулинов применяется для лечения аутоиммунных заболеваний около 15 лет. Препараты иммуноглобулина для внутривенного введения представляют собой интактный IgG с таким распределением на субклассы, как в нормальной сыворотке.

Внутривенно вводимый иммуноглобулин обеспечивает иммунодепрессантный эффект за счет следующих *механизмов*:

- ингибирование синтеза аутоантител В-лимфоцитами;

https://t.me/medknigi

- нормализация функции Т-супрессоров и Т-хелперов;
- подавление активности и синтеза провоспалительных цитокинов.

Для внутривенного введения применяют следующие препараты иммуноглобулина: имуновенин, октагам, иммуноглобулин нормальный человеческий, интраглобин, эндобулин. Они вводятся по 1000 мг/кг/сут в течение 2 дней.

Переносимость препаратов иммуноглобулина для внутривенного введения удовлетворительная, в некоторых случаях возможен гриппоподобный синдром, аллергические реакции.

Лечение иммуноглобулином внутривенно производится на фоне продолжающейся глюкокортикоидной терапии.

Показания для назначения препаратов иммуноглобулина внутривенно — это системные проявления заболевания и высокая активность воспалительного процесса при рефрактерности к глюкокортикоидной терапии и также выраженный персистирующий суставной синдром с высокой активностью, рефрактерный к лечению нестероидными противовоспалительными и глюкокортикоидными препаратами.

Лечение биологическими препаратами

Показания для лечения болезни Стилла взрослых *антагонистами фактора некроза опухоли-α* (инфликсимабом, этанерцептом, адалимумабом) — это формы заболевания, абсолютно рефрактерные ко всем видам лечения. Формы выпуска антагонистов фактора некроза опухоли-α, механизм их действия, методики лечения, побочные действия, противопоказания — см. с. 1107.

В последние годы появились сообщения о лечении болезни Стилла у взрослых антагонистом рецепторов ИЛ-1 анакинрой. Godinho F. и соавт. (2005), Fitzgerald A. и соавт. (2005) успешно применили анакинру при болезни Стилла у взрослых с частыми обострениями и недостаточным эффектом от лечения глюкокортикоидами, базисными противовоспалительными препаратами и антагонистами ФНО. Методика лечения анакинрой – см. с. 1125.

Имеются сообщения об эффективности лечения болезни Стилла взрослых тоцилизумабом (актемрой) – препарат содержит антитела к рецепторам ИЛ-6 (Ivamoto M. и соавт., 2002). Однако встречаются формы болезни Стилла, рефрактерные к ингибиторам ФНО и ингибиторам рецепторов ИЛ-1 и ИЛ-6. В этом случае целесообразно лечение ритуксимабом (моноклональные антитела к рецепторам CD-20 B-лимфоцитов). Ритуксимаб (мабтера) считается альтернативным препаратом при рефрактерном течении болезни (Arkfeld D., 2008). Методика лечения ритуксимабом – см. с. 1120.

Efthimiou P. и соавт. (2006) предлагают следующий алгоритм ведения больных с обострением болезни Стилла взрослых с использованием антагонистов фактора некроза опухоли-α (**рис. 77.1**).

Прогноз

Факторы неблагоприятного прогноза (Sampelis J. и соавт., 1995): полиартикулярное поражение в дебюте болезни, артрит проксимальных суставов (тазобедренных и плечевых), перенесенный в детстве эпизод болезни, потребность в приеме системных кортикостероидов в течение срока более двух лет.

Пациенты с моноциклической или полициклической системной формой без артрита или с олигоартритом имеют более благоприятный прогноз.

https://t.me/medknigi

78 Лечение системных васкулитов

Системные васкулиты — гетерогенная группа заболеваний, в основе развития которых лежит генерализованное иммуновоспалительное повреждение кровеносных сосудов разного калибра с последующим вовлечением в патологический процесс органов и тканей, кровоснабжаемых соответствующими сосудами.

Распространенность системных васкулитов колеблется от 0,4 до 14 случаев и более на 100 000 населения (А. А. Баранов, 2009). Системные васкулиты чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, могут развиваться в любом возрасте, но преимущественно наблюдаются в 4–5-м десятилетии жизни.

J. T. Lie (1991) выделил системные васкулиты *первичные* (как самостоятельные нозологические единицы) и *вторичные*, к которым он отнес: инфекционные ангииты; васкулиты при диффузных болезнях соединительной ткани; васкулит при смешанной криоглобулинемии; васкулит, ассоциирующийся с опухолями; гипокомплементарный уртикарный васкулит; васкулит при пересадке органов. Данная классификация нужна практическому врачу для более правильного выбора лечебной тактики: в частности, при вторичных васкулитах в ряде случаев возможно этиологическое лечение (например, отмена препарата, вызвавшего вторичный васкулит, приводит к его устранению, и т. д.).

В 2009 г. Европейская антиревматическая лига (EULAR) опубликовала рекомендации по ведению больных системными васкулитами. В этих рекомендациях основные лечебные мероприятия при системных васкулитах обсуждаются с учетом калибра пораженных сосудов.

Классификация системных васкулитов в зависимости от калибра пораженных сосудов была предложена на Международной согласительной конференции в городе Chapel Hill (Чапел Хилл) в Северной Каролине в США в 1993 г. и является общепринятой (**табл. 78.1**).

Таблица 78.1. Классификация системных васкулитов согласно Международной конференции в Chapel Hill (Jennete J. и соавт., 1994)

Форма системного васкулита в зависимости от калибра пораженных сосудов
Преимущественное поражение сосудов мелкого калибра:
• пурпура Шенлейна-Геноха
• эссенциальный криоглобулинемический васкулит
• микроскопический полиангиит (полиартериит)*
Преимущественное поражение сосудов мелкого и среднего калибра:
• гранулематоз Вегенера*
• синдром Чарджа-Стросса*
Преимущественное поражение сосудов среднего калибра:
• узелковый полиартериит
• болезнь Кавасаки
Преимущественное поражение сосудов крупного калибра:
• гигантоклеточный (височный) артериит
• артериит Такаясу
Смешанные состояния (поражение сосудов мелкого, среднего и крупного калибра):
• болезнь Бехчета
• облитерирующий тромбангиит

Примечание: *АНЦА-ассоциированные васкулиты (АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела).

Основные принципы диагностики и диагностические критерии отдельных видов системных васкулитов

Основные положения этого раздела главы представляются важными для назначения оптимального лечения при том или другом варианте системного васкулита.

Заподозрить наличие у больного системного васкулита можно на основании общих симптомов, признаков системности патологического процесса, клинических проявлений поражения сосудов.

Общие симптомы, разумеется, неспецифичны, встречаются при ряде заболеваний и в то же время практически всегда присутствуют при системных васкулитах:

- *лихорадка* большей частью постоянная, однако возможно спонтанное снижение температуры тела и, что особенно характерно, снижение или даже нормализация температуры тела на фоне применения глюкокортикостероидов; лихорадка может быть субфебрильная (не превышать

https://t.me/medknigi

38°С), но часто бывает фебрильная; обычно лихорадка длительная; не сопровождается ознобами;
- *общая слабость*, утомляемость, снижение работоспособности;
- *снижение массы тела* (обычно признак высокой активности процесса).

Признаки системности патологического процесса чрезвычайно характерны для системных васкулитов:
- поражение нескольких органов, (например, при микроскопическом полиангиите и болезни Вегенера поражаются кожа, суставы, почки, легкие и другие органы); однако следует учесть, что в начале заболевания может доминировать клиника поражения какого-либо одного органа, затем постепенно вовлекаются другие;
- снижение массы тела;
- артралгии, миалгии;
- увеличение СОЭ, анемия.

Поражение сосудов при системном васкулите приводит к соответствующим ишемическим и даже некротическим изменениям различных органов и систем:
- поражение кожи (геморрагические высыпания, сетчатое ливедо, эритема, папулезно-макулярная сыпь, капилляриты, узелки по ходу сосудов, телеангиэктазии, дигитальные язвы, некрозы пальцев кистей и стоп);
- поражение слизистых оболочек (энантемы, афты, язвенно-некротические изменения, геморрагические сыпи);
- ишемия нижних конечностей в виде синдрома «перемежающейся хромоты»;
- ишемическая болезнь сердца (различные ее варианты) неатеросклеротического генеза;
- поражение легких (тромбоэмболия легочной артерии с развитием инфаркта легких; пневмонит; «летучие инфильтраты»);
- поражение почек в виде инфаркта почки, гломерулонефрита;
- поражение пищеварительной системы (эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной зоны, мезентериальный тромбоз, ишемический абдоминальный синдром);
- поражение нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия, нарушения мозгового кровообращения, мононевриты, полинейропатии);
- поражение сосудов сетчатки.

Разумеется, это неполный перечень поражений органов и систем, обусловленных патологией сосудов различного калибра.

Для диагностики системного васкулита в настоящее время используется большое количество **методов инструментальной диагностики**, позволяющих оценить кровоток и состояние многих сосудов и различных внутренних органов (ультразвуковое и допплерографическое исследование, реовазография, аортография, компьютерная и магнитно-резонансная томография с контрастированием), а также биопсия кожно-мышечного лоскута, иногда печени, почек, лимфоузлов.

Существенную роль в диагностике системных васкулитов играют **специальные лабораторные исследования**: определение циркулирующих иммунокомплексов, анализ классов иммуноглобулинов, определение субпопуляций Т-лимфоцитов, ревматоидного фактора, антинуклеарных антител и антител к ДНК, базальным мембранам капилляров, фосфолипидам, АНЦА (антинейтрофильных цитоплазматических антител).

Значимость отдельных лабораторных исследований будет далее подчеркнута при обсуждении диагностических критериев отдельных форм системных васкулитов.

Наряду с диагностическими критериями приводим также морфологическое определение каждого системного васкулита согласно классификации Международной конференции в Chapel Hill.

Системные васкулиты с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра

Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна-Геноха)

Геморрагический васкулит — иммуноопосредованный микротромбоваскулит с IgA-иммунными депозитами, поражающий капилляры, посткапилляры, венулы и артериолы, клинически проявляющийся типичными изменениями со стороны кожи, кишечника, почек в сочетании с артритами или артралгиями.

Заболевание развивается преимущественно у лиц в возрасте до 16–20 лет, однако может возникать и в более старших возрастных группах.

Основные клинические синдромы

Кожная сыпь — симметрично расположенная геморрагическая петехиальная сыпь и/или пальпируемая нетромбоцитопеническая пурпура, иногда в сочетании с эритематозными пятнами, папулами, сопровождающимися зудом. Вначале, как правило, сыпь появляется на коже дистальных отделов нижних конечностей, затем распространяется на бедра, ягодицы, реже — на область туловища, живота, верхних конечностей.

https://t.me/medknigi

Таблица 78.2. Диагностические критерии геморрагического васкулита Американской коллегии ревматологов (Mills J.A. и соавт., 1990)

Диагностические критерии
1. Пальпируемая пурпура Слегка выступающая над уровнем кожи пальпируемая геморрагическая сыпь, не связанная с тромбоцитопенией
2. Возраст пациента на момент заболевания <20 лет
3. Брюшная жаба Диффузные абдоминальные боли, усиливающиеся после приема пищи, или диагноз ишемии кишечника, обычно с наличием кровянистой диареи
4. Наличие гранулоцитов в стенках сосудов в биоптатах Гистологические изменения с наличием гранулоцитов в стенках артериол или венул
Требуемое количество критериев для постановки диагноза – 2
Чувствительность критериев: 87,1% Специфичность критериев: 87,7%

Таблица 78.3. Диагностические критерии геморрагического васкулита S.Hollander и соавт. (1995)

Диагностические критерии
1. Наличие депозитов IgA в сосудах биоптатов кожи.
2. Возраст больного моложе 20 лет
3. Наличие абдоминального поражения (боли в животе или кишечное кровотечение)
4. Наличие респираторной инфекции в дебюте заболевания
5. Обнаружение депозитов IgA в мезангиальном матриксе почечных клубочков
Требуемое количество критериев для постановки диагноза: не менее 3 из 5

После длительного пребывания в вертикальном положении сыпь становится более яркой. Через несколько дней сыпь уменьшается в своей интенсивности, становится буроватой, бледнеет и постепенно исчезает. Участки гиперпигментации кожи могут сохраняться долго.

Поражение суставов в виде артралгий или артритов чаще бывает у взрослых, обычно возникает одновременно с кожной сыпью. Чаще поражаются крупные суставы нижних конечностей, преимущественно коленные, реже лучезапястные, локтевые, плечевые, причем вовлекается в патологический процесс одновременно несколько суставов. Боли в суставах мигрирующего характера, часто сочетаются с миалгиями. При развитии артрита появляется припухлость в области пораженного сустава, движения в нем сопровождаются болью.

Полиартралгии и признаки артрита наблюдаются у 60–100% больных.

Поражение желудочно-кишечного тракта наблюдается у 60–70% больных и проявляется сильными спастическими болями в животе, тошнотой, рвотой, возможны желудочно-кишечные кровотечения. При эзофагогастродуоденоскопии обнаруживаются отек, бледность слизистой оболочки пищевода; отек, гиперемия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с появлением эрозий и признаков геморрагий в желудке и двенадцатиперстной кишке; при колоноскопии — выраженная отечность, гиперемия слизистой оболочки толстой кишки и точечные кровоизлияния.

Поражение почек по типу гломерулонефрита имеет место у 50–70% больных и бывает разной степени выраженности. Чаще речь идет о гломерулонефрите с изолированным мочевым синдромом (протеинурия, микрогематурия, у некоторых больных макрогематурия). У некоторых больных возможно развитие тяжелого гломерулонефрита с выраженными отеками, артериальной гипертензи-

Таблица 78.4. Диагностические критерии гиперсенситивного васкулита (Calabrese L.H. и соавт., 1990)

Диагностические критерии
1. Возраст на момент заболевания >16 лет
2. Прием лекарственных препаратов в момент начала заболевания. В период начала заболевания отмечается прием медикаментов, которые могли быть провоцирующим фактором
3. Пальпируемая пурпура. Слегка выступающая над кожей сыпь в одной или более областях кожи в виде пурпуры, не бледнеющая при надавливании и не связанная с тромбоцитопенией
4. Макуло-папулезная сыпь. Выступающая над кожей плоская сыпь различных размеров на одном или более участках кожи
5. Биоптат, включающий артериолы и венулы. Гистологические изменения, показывающие наличие гранулоцитов, расположенных периваскулярно или экстраваскулярно
Требуемое количество критериев для постановки диагноза: 3
Специфичность критериев: 83,8% Чувствительность критериев: 71%

https://t.me/medknigi

ей, массивной протеинурией и даже развитием нефротического синдрома. У 12–30% больных возможно развитие хронического гломерулонефрита с хронической почечной недостаточностью.

Поражение центральной нервной системы нехарактерно и бывает очень редко (головные боли, судороги, субарахноидальные и внутримозговые кровоизлияния).

Лабораторный синдром неспецифичен — это увеличение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, появление в крови циркулирующих иммунных комплексов, увеличение уровня IgA, могут появляться маркеры ДВС-синдрома (появление D-димера, растворимых фибрин-мономеров).

В **табл. 78.2** и **78.3** приведены диагностические критерии геморрагического васкулита, предложенные Американской коллегией ревматологов (1990) и S. Hollander и соавт. (1995).

При постановке диагноза и выборе метода лечения логично также учитывать классификацию геморрагического васкулита.

Можно воспользоваться следующей **классификацией геморрагического васкулита** (В. И. Мазуров, 2008).

I. Клинические формы
1. Простая (изолированная) кожная пурпура
2. Кожно-суставная
3. Смешанная (кожно-абдоминальная, кожно-суставно-абдоминальная)
4. С висцеральными поражениями (гломерулонефрит, кардиопатия и др.)

II. Течение геморрагического васкулита
1. Молниеносное
2. Острое
3. Затяжное (волнообразное)
4. Хроническое (рецидивирующее)

III. Осложнения геморрагического васкулита
1. Инвагинация, некроз кишечной стенки с развитием перитонита
2. Реактивный панкреатит
3. ДВС-синдром, тромбозы, инфаркты
4. Церебральные расстройства.

Гиперсенситивный васкулит

К васкулитам с поражением мелких сосудов относится близкий к геморрагическому васкулиту по клиническим проявлениям гиперсинситивный васкулит. Однако между ними есть определенные существенные отличия. Гиперсенситивный васкулит практически всегда развивается после приема каких-либо лекарственных средств, после вакцинации, прививок, появление заболевания возможно в любом возрасте.

Кожная сыпь, возникающая при гиперсенситивном васкулите, отличается от сыпи при геморрагическом васкулите тем, что наряду с геморрагической пурпурой может появиться макулезно-папулезная сыпь (она при геморрагическом васкулите бывает сравнительно редко).

Американская коллегия ревматологов разработала диагностические критерии гиперсенситивного васкулита, причем чувствительность и специфичность этих критериев достаточно велики (Calabrese L. H. и соавт., 1990).

Диагностические критерии гиперсенситивного васкулита представлены в **табл. 78.4**.

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит — это васкулит, поражающий сосуды мелкого калибра (капилляры, венулы, артериолы, прекапилляры) с отложением в них криоглобулинсодержащих иммунных комплексов, сочетающийся с сывороточной криоглобулинемией и проявляющийся клинически поражением преимущественно кожи и клубочков почек.

Частым этиологическим фактором является вирус гепатита С.

Криоглобулины — это сывороточные иммуноглобулины, обладающие аномальной способностью к обратимой преципитации или образованию геля при температуре ниже 37°С, и растворяющиеся при нагревании (Lospalluto J. и соавт., 1962).

Общепринято выделять три типа криоглобулинов (Brouet J. C. и соавт., 1974).

- *Тип I* — моноклональный криоглобулин, представленный чаще всего IgM, периодически IgG и изредка IgA или легкими цепями (белком Бенс-Джонса). Этот тип характерен для множественной миеломы, лимфопролиферативных заболеваний, макроглобулинемии Вальденстрема.
- *Тип II* — состоит из иммуноглобулинов различных изотипов, один из которых представлен моноклональным Ig. Моноклональный Ig взаимодействует с Fc-фрагментом нормального Ig, т. е. становится ревматоидным фактором. Как правило, моноклональный ревматоидный фактор — это IgM, реже — IgA или IgG. Тип II наиболее часто наблюдается при инфицировании вирусом гепатита С и при болезни Шегрена.
- *Тип III* криоглобулинов представлен смесью поликлональных Ig, относящихся к разным

изотипам (IgM-IgG; IgM-IgG-IgA). Такой тип криоглобулинов обнаруживается при различных вирусных, бактериальных, паразитарных инфекциях, при системных аутоиммунных заболеваниях (РА, СКВ, системная склеродермия), некоторых опухолях.

Криоглобулины II и III типов характерны для смешанной криоглобулинемии, которая может быть первичной (эссенциальной) и вторичной.

Для эссенциального криоглобулинемического васкулита характерен II тип криоглобулинемии.

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит чаще всего возникает у женщин в возрасте около 50 лет, почти 1/2 больных инфицирована вирусом гепатита С, реже бывает инфицирование вирусом гепатита В. Нередко развитие заболевания провоцируется переохлаждением. Самый частый клинический признак — пальпируемая геморрагическая сыпь, выступающая над кожей, локализующаяся преимущественно на нижних конечностях. Довольно характерны также мигрирующие симметричные артралгии в проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых, коленных, реже — голеностопных и локтевых суставах, артриты возможны, но бывают редко.

Таблица 78.5. Классификационные (диагностические критерии) эссенциального криоглобулинемического васкулита (Ю.И.Гринштейн, 2001, с дополн.)

Диагностические критерии
1. Развивается чаще у **женщин среднего возраста** (в 61-75% случаев)
2. **Пальпируемая пурпура.** Слегка выступающая над кожей пальпируемая геморрагическая сыпь, не связанная с тромбоцитопенией
3. **Поражение печени.** Гепатомегалия, гепатоспленомегалия
4. **Криоглобулины в сыворотке крови**, не связанные с системными заболеваниями (СКВ, синдром Шегрена, ревматоидный артрит) и гематологической патологией (множественная миелома, неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз и др.)
5. **Гипокомплементемия, обнаружение в крови РФ**
6. **Вирус гепатита С.** Наличие антител к вирусу гепатита С встречается у 2/3 больных
7. **Наличие гранулоцитов в стенке сосудов при биопсии.** Гистологические изменения с наличием гранулоцитов в стенке артериол, венул
8. **Поражение почек** по типу гломерулонефрита
9. **Периферическая полинейропатия**

Примечание: пункты 8 и 9 добавлены нами.

У подавляющего большинства больных имеется симптоматика полинейропатии вследствие поражения vasa nervorum с ощущением слабости в ногах, ползания мурашек, онемения ног. Приблизительно у 33% больных наблюдается феномен Рейно, возможно развитие синдрома Шегрена.

Важнейший клинический признак — поражение почек (микрогематурия, протеинурия, артериальная гипертензия, отеки, нефротический синдром), но обычно в поздних стадиях болезни. Поражение почек наблюдается у 30—40% больных, наиболее частыми патоморфологическими вариантами являются мембранознопролиферативный (мезангиокапиллярный) и мезангиопролиферативный гломерулонефрит. В *пункционном биоптате почек* обнаруживаются следующие характерные особенности:

- внутрикапиллярные PAS-позитивные тромбы, состоящие из преципитатов криоглобулинов;
- массивная инфильтрация моноцитами;
- выраженное утолщение базальной мембраны капилляров клубочков;
- васкулит артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки.

Нередко выявляется увеличение печени и повышение уровня аминотрансфераз в крови, у небольшого числа больных бывают абдоминальные боли.

Характерны *иммунологические изменения в крови:*

- обнаружение ревматоидного фактора в крови в высоком титре;
- наличие криоглобулинов в сыворотке крови. Стандартным методом определения криоглобулинов является образование сгустка и центрифугирование крови при 37°С, инкубация полученной сыворотки в течение 5 дней при 4°С, растворение преципитировавших криоглобулинов в течение 2 часов при 37°С и исследование их состава с помощью иммунодиффузии. Существует также и быстрый спектрофотометрический метод определения криоглобулинов (в норме с помощью этого метода концентрация криоглобулинов составляет ≤ 0,16 ед. оптической плотности);
- снижение концентрации в крови фракций комплемента C1q, C4, C2 и CH50 и нормальная концентрация C3 фракции комплемента;
- обнаружение антинуклеарного фактора у 50% больных;
- обнаружение в крови ревматоидного фактора.

Общепринятых диагностических критериев эссенциального криоглобулинемического васкулита нет. В **табл. 78.5** приведены диагностические кри-

терии эссенциального криоглобулинемического васкулита Ю. И. Гринштейна (2001, с дополн.).

Микроскопический полиангиит

Микроскопический полиангиит — это системный некротизирующий васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы) с преобладанием в клинической картине поражения кожи, почек (некротизирующий гломерулонефрит), легких (легочный капиллярит).

Заболевание описано в 1948 г., развивается в среднем возрасте, чаще у мужчин. Начало заболевания характеризуется лихорадкой, общей слабостью, артралгиями (иногда возникает нестойкий эрозивный артрит крупных суставов), похуданием. Наиболее характерными клиническими проявлениями являются поражение кожи, почек, легких.

Поражение кожи проявляется петехиальной сыпью (она может пальпироваться и очень похожа на геморрагическую сыпь при геморрагическом васкулите), часто обнаруживаются язвенно-некротические изменения кожи, сетчатое ливедо. Значительно реже развиваются эритема, узелковые, буллезные высыпания.

Поражение легких обусловлено капилляритом с развитием геморрагического или — реже — фиброзирующего альвеолита. Клинически поражение легких проявляется кровохарканием (иногда даже тяжелым жизнеугрожающим легочным кровотечением), одышкой, развитием с течением времени выраженной дыхательной недостаточности в связи с легочным гемосидерозом или фиброзирующим альвеолитом. Рентгенологически в легких выявляются легочные инфильтраты, двусторонние, без тенденции к распаду.

Поражение почек характеризуется сегментарным фибриноидным некрозом капилляров клубочков, что клинически проявляется типичным гломерулонефритом (протеинурия, микрогематурия, отеки, артериальная гипертензия), возможно развитие быстро прогрессирующего гломерулонефрита с появлением клиники почечной недостаточности через 3–6 месяцев. Классический нефротический синдром бывает редко.

Другие клинические проявления возможны, но наблюдаются реже: полинейропатия, гепатомегалия, спленомегалия, боли в животе, синдром коронарита.

Лабораторные данные

Общий анализ крови: гипохромная анемия, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ.

Общий анализ мочи: протеинурия, микрогематурия.

Биохимический анализ крови: увеличение содержания гаптоглобина, аланиновой аминотрансферазы (не всегда), γ-глобулинов, снижение содержания сывороточного железа, повышение креатинина при развитии почечной недостаточности.

Иммунологический анализ крови:

- обнаружение ревматоидного фактора в низких титрах (у 40–50% больных);
- обнаружение в крови перинуклеарных антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), реагирующих с миелопероксидазой (они обнаруживаются у 50% больных с микроскопическим полиангиитом).

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) — гетерогенная популяция антител, реагирующих с определенными ферментами цитоплазмы. АНЦА характерны для гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита, синдрома Чарджа-Стросса (эти формы васкулитов объединены а группу АНЦА-ассоциированных васкулитов). Эти антитела играют значительную роль в патогенезе указанных системных васкулитов и их диагностике. Различают 2 основных типа АНЦА: цитоплазматические АНЦА, реагирующие с протеиназой-3, и перинуклеарные, реагирующие с миелопероксидазой. У больных микроскопическим полиангиитом в 50% случаев выявляются перинуклеарные АНЦА, в 50% случаев — цитоплазматические.

Основным скрининговым тестом для обнаружения АНЦА является метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием фиксированных этанолом нейтрофилов, при этом цитоплазматические АНЦА дают диффузный цитоплазматический гранулярный тип свечения, а перинуклеарные АНЦА — перинуклеарный тип свечения. При положительных результатах определения цитоплазматических и перинуклеарных АНЦА методом непрямой иммунофлюоресценции необходимо провести подтверждающие исследования с помощью иммуноферментного анализа, при этом определение перинуклеарных антител в диагностике микроскопического полиангиита имеет чувствительность 50–75%, специфичность — 80–98%.

Общепринятых критериев диагностики микроскопического полиангиита не существует. Диагностика этого заболевания осуществляется путем комплексной оценки данных клинической картины, иммунологического и морфологического исследований (в пораженных мелких сосудах в

https://t.me/medknigi

биоптатах кожно-мышечного лоскута или почек отмечается фокальный фибриноидный некроз с окружающими его интрамуральными или периваскулярными инфильтратами, состоящими из нейтрофилов и мононуклеарных лейкоцитов).

В **табл. 78.6** приведены **квалификационные критерии микроскопического полиангиита** Ю. И. Гринштейна (2001).

Системные васкулиты с преимущественным поражением сосудов мелкого и среднего калибра

Гранулематоз Вегенера

Гранулематоз Вегенера — это системный гранулематозный некротизирующий васкулит мелких и средних сосудов (капилляров, венул, артериол, артерий), ассоциированный с цитоплазматическими антинейтрофильными антителами, проявляющийся клинически поражением верхних дыхательных путей, легких и почек.

Заболевание описано Вегенером в 1936 г. Болеют одинаково часто мужчины и женщины в возрасте 40–45 лет.

Основные клинические проявления

Поражение верхних дыхательных путей — самый частый клинический признак, имеет следующие проявления: упорный насморк с гнойно-некротическим отделяемым, изъязвления слизистой оболочки полости носа, перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа. Возможны язвенно-некротические изменения в придаточных пазухах носа, полости рта, гортани с формированием подскладочной гранулемы. Однако у многих больных поражение придаточных пазух ограничивается хроническим синуситом, поражение гортани — хроническим ларингитом с охриплостью голоса. В тяжелых случаях поражение гортани может привести к инспираторной одышке, стридорозному дыханию, удушью вследствие субглоточного стеноза гортани.

Поражение легких характеризуется появлением инфильтратов, которые могут подвергаться деструкции с образованием полостей. Клинически поражение легких проявляется кашлем, кровохарканьем, в тяжелых случаях — легочным кровотечением. У отдельных больных имеется выраженная одышка, а на рентгенограмме — картина диссеминированного легочного процесса, что обусловлено гранулематозным поражением мелких сосудов легких.

Поражение почек характеризуется развитием некротизирующего гломерулонефрита, который проявляется преимущественно мочевым синдромом (протеинурия, гематурия), реже наблюдаются экстраренальные проявления (отеки, артериальная гипертензия). К сожалению, у 30–40% больных гломерулонефрит принимает быстропрогрессирующее течение и приводит к развитию хронической почечной недостаточности с необходимостью в дальнейшем гемодиализа. Возможно развитие нефротического синдрома (выраженные отеки, суточная протеинурия >3,0 г, гипопротеинемия, гиперхолестеринемия).

Поражение костно-суставной системы — достаточно частое проявление заболевания, характеризуется артралгиями, миалгиями, однако у 30–40% больных возможны моно- или олигоартриты или асимметричный неэрозивный полиартрит с вовлечением мелких и крупных суставов.

Кожный синдром наблюдается у 30–50% больных и характеризуется геморрагической пальпируемой сыпью, папулами, пузырьками, иногда пиодермией, язвенно-некротической сыпью, возможен феномен Рейно. Ярко выраженные кожные изменения чаще имеются при высокой активности болезни.

Поражение желудочно-кишечного тракта — не обязательный, но важный клинический синдром, встречающийся у 40% больных, проявляющийся болями в животе, эрозивным эзофагитом. У не-

Таблица 78.6. Квалификационные (диагностические) критерии микроскопического полиангиита (Ю.И.Гринштейн, 2001)

Критерии
1. Основные
• *Гломерулонефрит:* характерно быстропрогрессирующее течение (гистологически – сегментарный фибриноидный некроз клубочков, иммунологически – отсутствие или малое количество иммуноглобулинов)
• *Легочный капиллярит, пневмонит:* инфильтраты в легких без распада. Клиника – кашель, кровохарканье, легочное кровотечение
• *Антитела к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови*
2. Дополнительные
• Лихорадка
• Потеря массы тела
• Миалгии, мышечная слабость
• Абдоминалгии
• Коронарит
• Поражение кожи (ливедо, пурпура)

которых больных развивается гингивит, стоматит. Наиболее серьезными поражениями являются перфорация язв кишечника, желудочно-кишечные кровотечения.

Поражение глаз имеет большое клиническое и прогностическое значение, встречается у 30–50% больных и может даже привести к слепоте. Характерно развитие проптоза в связи с воспалительными и фиброзными процессами в ретробульбарной клетчатке. Потеря зрения может быть связана с тяжелыми ишемическими изменениями зрительного нерва или прорастанием грануляций в глазные яблоки.

Поражение сердечно-сосудистой системы наблюдается почти у 1/2 больных в виде коронарита с выраженными кардиалгиями и изменениями зубца T на ЭКГ; возможно развитие миокардита, экссудативного перикардита. У некоторых больных миокардит приводит к развитию полной атриовентрикулярной блокады. Описаны случаи развития митральной или аортальной недостаточности.

Неврологические нарушения характеризуются обычно множественными невритами, реже — дистальной полинейропатией, возможны острые нарушения мозгового кровообращения, субарахноидальные кровоизлияния.

В засисимости от выраженности клинических проявлений выделяют следующие **формы заболевания**:

- *локальная форма* с изолированным поражением ЛОР-органов, глаз;
- *лимитированная форма* — имеются изменения в ЛОР-органах, легких, поражение кожи, периферической нервной системы, но отсутствуют признаки гломерулонефрита;
- *генерализованная форма* — имеется классическая триада признаков (поражение ЛОР-органов, легких, почек).

Лабораторные данные

- *Общий анализ крови:* анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение СОЭ;
- *общий анализ мочи:* протеинурия, микрогематурия;
- *биохимический анализ крови:* увеличение содержания гаптоглобина, серомукоида, фибрина, креатинина (при развитии почечной недостаточности);
- *иммунологический анализ крови:* иногда обнаружение РФ, появление цитоплазматических АНЦА (специфичность для гранулематоза Вегенера 88–100%, чувствительность — 28–50% в начальную фазу заболевания и 92% — у больных с клиникой генерализованного васкулита).

Данные исследования биоптатов тканей:

- деструктивно-продуктивный (некротический) васкулит;
- клеточные гранулемы, состоящие из многоядерных гигантских клеток Лангганса, плазматических клеток, лимфоцитов, эозинофилов, фибробластов;
- очаги фибриноидного некроза с деструкцией стенок артерий, артериол, капилляров, венул.

Основные **диагностические критерии** гранулематоза Вегенера (Ю. И. Гринштейн, 2001):

1. Язвенно-некротический ринит, синусит (гнойно-кровянистые выделения из носа, сухие корки, носовые кровотечения).
2. Разрушение хряща и костной ткани носовой перегородки, вернечелюстной пазухи, орбиты; седловидная деформация носа.
3. Инфильтраты в легких с распадом (кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье, легочное кровотечение).
4. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (протеинурия, микрогематурия, нарушение функции почек).
5. Антитела к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови (у 90% больных).

В табл. 78.7 представлены диагностические критерии гранулематоза Вегенера Американской коллегии ревматологов (1990).

Таблица 78.7. Квалификационные (диагностические) критерии гранулематоза Вегенера Американской коллегии ревматологов (Leavitt R.Y. и соавт., 1990)

Диагностические критерии
1. **Воспаление носа или ротовой полости.** Развитие болезненных или безболезненных язв полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа
2. **Патологические изменения в легких на рентгенограмме легких.** Наличие на рентгенограмме легких узелков, фиксированных инфильтратов или полостей распада
3. **Изменения мочевого осадка.** Микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов
4. **Гранулематозное воспаление в биоптатах.** Гистологические изменения в виде гранулематозного воспаления в стенке артерии или в периваскулярной и в экстравазальной области артерий и артериол
Требуемое количество критериев для постановки диагноза: 2

https://t.me/medknigi

Синдром Чарджа-Стросса

Синдром Чарджа-Стросса — системный эозинофильно-гранулематозный васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды, с преобладанием в клинической картине бронхиальной астмы и гиперэозинофилии. Заболевание развивается наиболее часто в возрасте 35–50 лет, но может наблюдаться у детей и пожилых людей.

Основные клинические проявления

Традиционно выделяют 3 периода в течении заболевания.

Первый период характеризуется развитием бронхиальной астмы, вначале протекающей с умеренными клиническими проявлениями, в дальнейшем развивается тяжелая бронхиальная астма с частыми обострениями.

Для **второго периода** синдрома Чарджа-Стросса характерны гиперэозинофилия: эозинофильная пневмония; эозинофильные летучие инфильтраты Леффлера в легких с соответствующими асимметричными мигрирующими инфильтратами на рентгенограмме легких; эозинофильный гастроэнтерит (тошнота, рвота, диарея, иногда с кровью, возможно развитие желудочно-кишечных кровотечений) на фоне продолжающихся тяжелых приступов бронхиальной астмы.

В третьем периоде заболевания на фоне гиперэозинофилии и тяжело протекающей бронхиальной астмы развивается симптоматика системного васкулита:

- *поражение кожи* (петехии, пурпура, часто пальпируемая, буллезные изменения, подкожные узелки);
- *поражение суставов* (артралгии, иногда выраженные мигрирующие артриты крупных суставов);
- *поражение сердечно-сосудистой системы* (эозинофильный коронарит с выраженными кардиалгиями; миокардит с развитием атриовентрикулярной блокады и недостаточности кровообращения; экссудативный перикардит; реноваскулярная артериальная гипертензия);
- *поражение нервной системы* (полиневропатии, редко — нарушения мозгового кровообращения в виде ишемического или геморрагического инсульта);
- *поражение системы органов пищеварения* (сохраняется симптоматика эозинофильного гастроэнтерита, но появляются в ряде случаев гепатомегалия, спленомегалия, возможны желудочно-кишечные кровотечения, перфорации кишечника);
- *поражение легких* (может сохраняться симптоматика второго периода — эозинофильная пневмония, эозинофильные летучие инфильтраты, но может развиться экссудативный плеврит с большим количеством эозинофилов в плевральной жидкости);
- *поражение почек* встречается редко и проявляется обычно в виде изолированной протеинурии, микрогематурии без развития почечной недостаточности, однако при наличии в крови перинуклеарных АНЦА может развиться некротизирующий гломерулонефрит с экстраренальной симптоматикой (отеки, гипертензия);
- возможна *лимфаденопатия*.

Лабораторные данные

Общий анализ крови:

- нормохромная нормоцитарная анемия;
- лейкоцитоз;
- гиперэозинофилия (больше 10% в лейкоцитарной формуле или больше $1{,}0\times10^9$/л) у 97% больных — ведущий лабораторный диагностический тест;
- увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи: протеинурия, микрогематурия.

Биохимический анализ крови: увеличение содержания серомукоида, гаптоглобина, при увеличении печени — незначительное повышение аланиновой аминотрансферазы (малохарактерно), при повторяющихся желудочно-кишечных кровотечениях — снижение содержания железа.

Иммунологический анализ крови:

- увеличение содержания IgE;
- обнаружение ревматоидного фактора, но всегда в низком титре;
- определение перинуклеарных АНЦА (к миелопероксидазе). У больных с наличием АНЦА наблюдаются обычно некротизирующий гломерулонефрит, кожная пурпура, легочные кровотечения, множественные мононевриты;
- не часто выявляются циркулирующие иммунные комплексы.

Данные *морфологического исследования биоптата* (например, кожно-мышечного лоскута, почек):

- некротизирующий васкулит мелких сосудов и сосудов среднего калибра;
- скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве;
- выявление гранулем, содержащих некротизированные эозинофилы, гистиоциты, моноциты, многоядерные гигантские клетки (однако гранулемы выявляются не всегда).

https://t.me/medknigi

Основные диагностические маркеры синдрома Чарджа-Стросса (Ю. И. Гринштейн, 2001)

1. Отягощенный аллергологический анамнез (вазомоторный ринит, поллиноз).
2. Бронхиальная астма (в момент осмотра или в анамнезе).
3. Легочный эозинофильный васкулит с быстро проходящими инфильтратами или легочный некротизирующий капиллярит (инфильтраты с возможным распадом).
4. Доброкачественный по течению гломерулонефрит без нарушения функции почек или быстро прогрессирующий гломерулонефрит с полулуниями.
5. Кожный ангиит (пурпура).
6. Моно- или полинейропатия.
7. Коронарит.
8. Абдоменалгии.
9. Потеря массы тела.
10. Эозинофилия (15–85% эозинофилов в периферической крови).
11. Антитела к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови.

Для постановки диагноза необходимо наличие 1, 2, 3, 6, 10, 11 критериев.

В табл. 78.8 представлены квалификационные критерии синдрома Чарджа-Стросса Американской коллегии ревматологов.

Таблица 78.8. Квалификационные (диагностические) критерии синдрома Чарджа-Стросса Американской коллегии ревматологов (Masi A.T. и соавт., 1990)

Диагностические критерии
1. **Бронхиальная астма.** Наличие в анамнезе эпизодов затрудненного дыхания или свистящих хрипов на выдохе
2. **Эозинофилия** >10%
3. **Аллергия в анамнезе:** сезонная аллергия (аллергический ринит) или другие аллергические реакции (пищевая, контактная аллергия), за исключением лекарственной аллергии
4. **Моно- или полинейропатия.** Развитие мононейропатии, множественных мононейропатий или полинейропатии (например, по типу носков или чулок), связанных с системным васкулитом
5. **Легочные инфильтраты нефиксированные.** Мигрирующие или транзиторные легочные инфильтраты при рентгеновском исследовании (исключая фиксированные инфильтраты), обусловленные системным васкулитом
6. **Патология придаточных пазух носа.** Боли острые или хронические (по данным анамнеза) в области придаточных пазух носа или затемнения их на рентгенограмме
7. **Экстраваскулярное скопление эозинофилов.** В биоптатах, включающих артерии, артериолы или венулы, видны скопления эозинофилов в экстраваскулярных зонах
Требуемое количество критериев для постановки диагноза – 4
Чувствительность критериев: 85%, специфичность – 99,2%

Системные васкулиты с преимущественным поражением сосудов среднего калибра

Узелковый полиартериит

Узелковый полиартериит — системный некротизирующий васкулит с вовлечением преимущественно артерий среднего калибра (без поражения капилляров, артериол, венул) с возможным вовлечением в патологический процесс любых органов и систем, но наиболее часто кожи, суставов, периферических нервов, коронарных артерий, кишечника, почек.

Чаще болеют мужчины в возрасте 30–40 лет.

Патоморфологические признаки узелкового полиартериита весьма характерны — поражаются сразу все три стенки артерий среднего калибра (эндотелий — отложение иммунных комплексов; внутренняя эластичная мембрана — скопление нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, фибробластов; периваскулярная ткань — воспалительная клеточная инфильтрация, рубцевание). Указанные воспалительные изменения в артериях заканчиваются их облитерацией, тяжелыми ишемическими нарушениями (вплоть до инфарктов) в органах и тканях.

В пораженных артериях, чаще в артериях почек, сердца, органов брюшной полости обнаруживаются четкообразные узловатые утолщения.

Особенности клинической картины

У большинства больных заболевание начинается остро или подостро, значительно реже наблюдается медленное постепенное развитие симптоматики. Больных беспокоит высокая температура тела, постоянная лихорадка, выраженные артралгии, миалгии, значительное снижение массы тела. Развернутая клиническая картина имеет следующие *основные проявления*.

https://t.me/medknigi

Поражение костно-мышечной системы: миалгии, особенно в области икроножных мышц; артралгии, но очень часто также артриты крупных суставов — плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных, значительно реже — мелких суставов кистей и стоп.

Поражение кожи: папулопетехиальная сыпь, реже — сыпь в виде везикул, у некоторых больных развиваются некрозы кожи и даже мягких тканей концевых фаланг вследствие ишемии. Редко удается прощупать узелковые образования по ходу артерий верхних и нижних конечностей. Характерно появление сетчатого ливедо на туловище и нижних конечностях.

Поражение сердца: наиболее часто проявляется коронаритом, который характеризуется упорными кардиалгиями, ишемическими изменениями ЭКГ и даже развитием инфаркта миокарда (в 6–10% случаев).

Поражение почек — важный клинический синдром, имеющий диагностическое и прогностическое значение, проявляется микрогематурией, иногда макрогематурией, протеинурией, артериальной гипертензией. Может достаточно быстро развиться хроническая почечная недостаточность, артериальная гипертензия стать стойкой и даже рефрактерной к гипотензивной терапии. В настоящее время сформировалась и стала общепринятой точка зрения, согласно которой патология почек обусловлена не иммуновоспалительным процессом в почках, а поражением междольковых и более крупных артерий почек (это выявляется при ангиографии почек), что приводит к ишемии почек.

Поражение желудочно-кишечного тракта: характерны разлитые, постоянные, интенсивные, упорные боли в животе, обусловленные поражением сосудов брюшной полости, в первую очередь кишечника. Возможны эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, часто наблюдается кровавая диарея. В тяжелых случаях развиваются перфорация язв кишечника, гангрена кишечника, панкреатит, перитонит. Возможно развитие тяжелого желудочно-кишечного кровотечения.

Поражение легких характеризуется развитием пневмонии, летучих инфильтратов или интерстициального пневмофиброза и клинически проявляется кашлем с отделением слизистой мокроты, нередко кровохарканием, а при развитии пневмосклероза — нарастающей дыхательной недостаточностью с выраженной одышкой и диффузным серым цианозом.

Поражение нервной системы развивается у 50–60% больных и проявляется асимметричным мононевритом или полиневритами (резкие боли, парестезии, главным образом в нижних конечностях), реже — полимиелорадикулоневритом с парезом кистей и стоп.

Таблица 78.9. Диагностические критерии узелкового полиартериита Американской коллегии ревматологов (Lightfoot R.W. и соавт , 1990)

Диагностические критерии
1 **Потеря массы тела** на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания
2. **Сетчатое ливедо:** пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище
3. **Боль или чувствительность яичек:** боль или ощущение болезненности в яичках, не связанные с инфекцией или травмой
4 **Миалгии, слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей:** диффузные миалгии (исключая плечевой пояс или поясничную область) или слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей
5. **Мононейропатия или полинейропатия:** развитие мононейропатии, множественной моно- или полинейропатии
6. **АД диастолическое >90 мм рт.ст.:** развитие артериальной гипертензии с уровнем диастолического давления >90 мм рт.ст.
7. **Повышение уровня мочевины или креатинина в крови:** повышение в крови мочевины >40 мг% (>14,4 ммоль/л) или креатинина >15 мг% (>133 мкмоль/л), не связанное с дегидратацией или нарушением оттока мочи вследствие обструкции мочевыводящих путей
8. **Инфицирование вирусом гепатита В:** наличие в сыворотке крови поверхностного антигена вируса гепатита HBsAg или антител к вирусу гепатита В
9. **Артериографические изменения:** аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, выявляемые при ангиографии, но не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией или другими невоспалительными заболеваниями
10. **Биопсия мелких и средних артерий:** обнаружение гранулоцитов или гранулоцитов и мононуклеарных лейкоцитов в стенке артерий
Требуемое количество критериев для постановки диагноза: 3
Чувствительность критериев: 82,2%
Специфичность критериев: 86,6%

Реже наблюдается развитие менингоэнцефалита (головная боль, головокружение, нарушение речи, слуха, судороги, положительный симптом Кернига, ригидность мышц затылка).

Возможны нарушения мозгового кровообращения вследствие ишемического или геморра-

https://t.me/medknigi

гического инсульта (внутримозговые геморрагии могут происходить вследствие разрыва сосудистых аневризм).

Признается также развитие дисциркуляторной энцефалопатии вследствие церебрального васкулита.

Поражение глаз характеризуется следующими изменениями, выявляемыми при офтальмоскопии: аневризмы артерий, периваскулярные инфильтраты, плазморрагии, тромбоз центральной артерии сетчатки. Клинически указанные изменения проявляются снижением остроты зрения, ощущением мелькания мушек перед глазами. При продолжительном течении заболевания и высоком артериальном давлении появляется гипертоническая ретинопатия.

Поражение яичек проявляется развитием орхита, эпидидимита (боли в яичках, увеличение яичка и придатка).

Лабораторные данные и инструментальные исследования

Общий анализ крови: лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи изменяется при поражении почек: протеинурия, микрогематурия.

Биохимический анализ крови: увеличение содержания гаптоглобина, серомукоида, фибрина, креатинина (при нарушении функции почек).

Иммунологический анализ крови не выявляет характерных изменений. Следует отметить, что в отличие от микроскопического полиангиита, с которым узелковый полиартериит очень сходен, не обнаруживаются АНЦА. Следует обратить внимание на то, что у многих больных в крови определяется HBsAg — антиген вируса гепатита В.

Возможно обнаружение в крови больных ревматоидного фактора в невысоких титрах.

Данные *ангиографии* — аневризмы и стенозы артерий среднего калибра, преимущественно в артериях почек, брыжейки, головного мозга.

В табл. 78.9 приведены **диагностические критерии узелкового полиартериита** Американской коллегии ревматологов (1990).

Болезнь Кавасаки

Болезнь Кавасаки — системный васкулит у детей с преимущественным поражением артерий среднего калибра (главным образом коронарных артерий), часто сочетающийся с поражением кожи, слизистых оболочек, лимфатических узлов (слизисто-кожно-лимфатический синдром).

Заболевание развивается у детей, обычно в возрасте до 5 лет, чаще у мальчиков, особенно монголоидной расы.

Основные клинические проявления

Начало заболевания острое, с выраженной лихорадкой, которая длится 1–2 недели, иногда дольше, но обычно не более 1 месяца.

Уже в первые 2–5 дней развивается поражение кожи и слизистых оболочек.

Поражение кожи и слизистых оболочек, конъюнктивы:

- кожная сыпь полиморфная, локализуется на туловище, проксимальных отделах нижних и верхних конечностей, в области промежности;
- кожная сыпь представлена уртикарной экзантемой с крупными эритематозными бляшками, макулопапулезными элементами, возможна везикулярная сыпь;
- покраснение и отечность (не всегда) кожи ладоней и подошв, что сопровождается резкой болезненностью и даже ограничением движений в мелких суставах кистей и стоп; через 2–3 недели в местах покраснения кожи начинается ее шелушение;
- поражение губ и языка: губы покрасневшие, отечные, сухие, потрескавшиеся, могут кровоточить; язык диффузно гиперемирован («малиновый»); миндалины увеличены и гиперемированы;
- конъюнктива обоих глаз гиперемирована, возможна повышенная светочувствительность; конъюнктивит может сочетаться с передним увеитом; изменения со стороны глаз продолжаются 2–3 недели.

Характерна **лимфаденопатия** — у 50–70% наблюдается одно- или двустороннее болезненное увеличение шейных лимфатических узлов до 1,5–2 см в диаметре.

Поражение сердечно-сосудистой системы — важнейшее проявление заболевания, наблюдается у 30–50% и характеризуется следующими проявлениями:

- *поражение коронарных артерий,* появление их аневризм или эктазий, у некоторых больных отмечается в последующем кальцификация коронарных артерий и их окклюзия. Указанные изменения могут быть распознаны с помощью спиральной компьютерной томографии, ЭхоКГ, коронарографии. Поражение коронарных артерий может проявляться сильными болями в области сердца, ишемическими изменениями ЭКГ. Однако следует отметить, что у большого числа больных и особенно при небольших

https://t.me/medknigi

Таблица 78.10. Классификационные (диагностические) критерии болезни Кавасаки (Kawasaki T. и соавт., 1976)

Диагностические критерии
1. **Лихорадка.** Длительность от 1 до 2 недель, резистентная к антибиотикам
2. **Двусторонняя конъюнктивальная инъекция** (двусторонний конъюнктивит)
3. **Изменения губ и ротовой полости:** - эритема или трещины губ - выступающие сосочки языка («малиновый язык») - диффузная инъецированность (гиперемия) слизистой полости рта и глотки
4. **Изменения периферических отделов конечностей** - пальмарная и/или плантарная эритема (эритема ладоней и подошв) (начальная стадия) - индуративный отек кистей и/или стоп (3-5-й день) - пластинчатое шелушение кончиков пальцев (2-3-я неделя)
5. **Полиморфная экзантема** на туловище без пузырьков и корочек
6. **Шейная лимфаденопатия.** Острая негнойная шейная лимфаденопатия (один из узлов должен быть >1,5 см)
Требуемое количество критериев для постановки диагноза: критерий №1 + 4 критерия из №2-6

размерах коронарных аневризм, а также в начальном периоде заболевания поражение коронарных артерий может не давать значимой клинической симптоматики. Интересно, что нередко аневризматические изменения коронарных артерий могут исчезать через 1–2 года, стенотические изменения могут сохраняться и не сопровождаться клинической симптоматикой. Вместе с тем, описаны случаи нестабильной стенокардии и даже инфаркта миокарда вследствие поражения коронарных артерий у детей при синдроме Кавасаки.

В. И. Мазуров (2008) приводит следующие факторы риска развития патологии коронарных артерий: возраст больного менее 1 года, мужской пол, лихорадка более 14 дней, рецидивирующая лихорадка, анемия (Hb<100 г/л), лейкоцитоз более 30×10^9/л, высокий уровень С-РБ, ишемические изменения на ЭКГ;

- *миокардит* может быть легко протекающим, без яркой клинической картины и недостаточности кровообращения, но может быть и тяжелое течение с кардиомегалией, сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма (в некоторых случаях впоследствии миокардит может даже принимать хроническое течение);
- *перикардит* развивается редко, у некоторых больных появляется выпот в полости перикарда, в последующем спонтанно исчезающий;
- возможен *эндокардит*, однако клинические проявления его выражены нечетко, вальвулит аортального и митрального клапанов приводит к формированию недостаточности клапана аорты и недостаточности митрального клапана; вальвулит распознается с помощью эхокардиографии и характеризуется, прежде всего, уплотнением створок клапанов.

В практическом плане важно выделение периодов болезни Кавасаки, так как выраженность поражения сердечно-сосудистой системы (в первую очередь коронарных артерий) имеет четкую хронологическую связь с периодами заболевания.

Выделяют следующие **периоды болезни Кавасаки:**
I — острый — до 12 дней;
II — 12–25 дней;
III — 28–36 дней;
IV A — от 40 дней до 6 мес.;
IV B — от 7 мес. до 6 лет.

Поражение сердечно-сосудистой системы в зависимости от периодов болезни можно представить следующим образом.

I стадия — васкулит микрососудов и мелких артерий, острый периваскулит и эндартериит трех основных коронарных артерий; перикардит, миокардит или эндокардит с вальвулитом.

II стадия — панваскулит коронарных артерий с образованием аневризм и тромбозов, нередко миокардит, перикардит, эндокардит.

III стадия — уменьшение признаков воспаления в микроциркуляторном русле на фоне грануляций в сосудистой стенке.

IV стадия — рубцевание и стеноз коронарных артерий.

Известны следующие возможные **осложнения болезни Кавасаки**:

- острый панкреатит;
- водянка желчного пузыря;
- поражение дыхательной мускулатуры и тяжелая дыхательная недостаточность;
- аневризмы бедренной, подвздошной, почечной, плечевой артерии;
- развитие ДВС-синдрома.

Лабораторные данные

Общий анализ крови: анемия, лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитоз, увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи: протеинурия, микрогематурия.

https://t.me/medknigi

Таблица 78.11. Другие критерии болезни Кавасаки

Критерии
1. Кардит, особенно миокардит и перикардит
2. Диарея
3. Артралгия или артрит
4. Легкая желтуха
5. Асептический менингит
6. Изменения в анализах крови:
• лейкоцитоз
• анемия
• увеличение СОЭ
• увеличение С-реактивного белка
• увеличение α_2-глобулина
• отрицательный АСЛ-О
• небольшое увеличение сывороточных аминотрансфераз
7. Протеинурия или увеличение количества лейкоцитов в осадке мочи

Биохимический анализ крови: снижение липопротеинов высокой плотности, возможно увеличение уровня аланиновой аминотрансферазы, альфа-амилазы (при развитии панкреатита).

Коагулограмма: в первые 3 недели – признаки гиперкоагуляции (увеличение фактора VIII, фибриногена, тромбоцитов, снижение фибринолитической активности и уровня антитромбина III), возможно появление продуктов деградации фибрина и фибринмономеров (маркеров ДВС-синдрома).

Иммунограмма: в 1-й месяц от начала заболевания отмечается увеличение содержания в крови IgG, IgA, IgM, а у 25–30% больных – IgE, возможно снижение количества Т-лимфоцитов.

Диагностические критерии заболевания разработаны Кавасаки в 1976 г. и представлены в **табл. 78.10**.

В **табл. 78.11** представлены критерии, не являющиеся классификационными, но способствующие распознаванию болезни Кавасаки.

Прогноз болезни Кавасаки для жизни можно считать сравнительно благоприятным, однако все же летальность может достигать 2%. Наиболее частыми причинами смерти являются тяжелый миокардит, тяжелые нарушения сердечного ритма, разрывы аневризм коронарных артерий, тяжелые нарушения коронарного кровообращения, в том числе инфаркт миокарда. Внезапная смерть обусловлена фатальными сердечными аритмиями или асистолией.

Системные васкулиты с преимущественным поражением сосудов крупного калибра

Гигантоклеточный (височный) артериит

Гигантоклеточный (височный) артериит (болезнь Хортона) — системный гранулематозный васкулит с преимущественным поражением аорты и ее крупных ветвей с вовлечением экстракраниальных отделов сонной артерии (преимущественно височной артерии).

Заболевание развивается обычно у больных в возрасте старше 50 лет, чаще болеют женщины. Очень часто гигантоклеточный артериит сочетается с ревматической полимиалгией (об этом заболевании см. отдельную главу).

Основные клинические проявления

Клинические признаки гигантоклеточного артериита Хортона можно подразделить на 3 группы симптомов:

- общие (конституциональные) проявления;
- сосудистые симптомы, обусловленные поражением определенных артерий;
- другие симптомы.

Общие (конституциональные) признаки не являются специфичными и могут наблюдаться как при других системных васкулитах, так и при ряде других заболеваний. Общие симптомы включают субфебрильную или фебрильную лихорадку (она может быть длительной), выраженную потливость, слабость, исчезновение аппетита, снижение массы тела (до 10 кг и более за несколько месяцев). Такая симптоматика требует проведения дифференциальной диагностики со злокачественными заболеваниями.

Сосудистые симптомы обычно обусловлены поражением определенных артерий.

- Поражение *височных артерий* является характернейшим признаком заболевания и проявляется резчайшими головными болями (двусторонними) в височных областях, в лобной и теменной зонах, резко усиливающимися при пальпации и перкуссии черепа, надевании и ношении головного убора. Височные артерии набухшие, резко болезненны при пальпации, пульсация их ослаблена. Височные артерии напоминают плотные, извитые тяжи.
- Поражение *наружной сонной артерии* проявляется нарушением глотания, снижением слуха, отеком соответствующей половины лица или всего лица.

https://t.me/medknigi

- Поражение *верхнечелюстной артерии* выражается в болях и чувстве усталости жевательных мышц при жевании (симптом «перемежающейся хромоты» жевательных мышц), нередко зубной боли, «перемежающейся хромоте» языка (боли в языке при длительном жевании пищи и разговоре, возможно даже появление дизартрии) при поражении артерии, кровоснабжающей язык.
- Поражение *затылочной артерии* проявляется болью в затылочной области и усилением ее при пальпации этой области.
- Поражение *артерий, кровоснабжающих глазное яблоко и глазные мышцы*, приводит к тяжелому нарушению зрения (вплоть до слепоты в ряде случаев), диплопии, ишемическому хориоретиниту, эписклериту, склериту, нарушению функции глазодвигательных мышц, иногда птозу, косоглазию.
- Поражение *аорты* (наиболее часто грудного ее отдела) и отходящих от нее крупных ветвей характеризуется развитием аортита, аневризмы аорты, недостаточности клапана аорты, ишемией миокарда вплоть до развития инфаркта миокарда в связи с нарушением коронарного кровотока.

Другие симптомы. Нередко развивается симметричный, серонегативный по ревматоидному фактору полиартрит, напоминающий ревматоидный. Однако все-таки чаще наблюдаются артриты коленных, лучезапястных и голеностопных суставов, реже — проксимальных межфаланговых и плюснефаланговых суставов. Возможно развитие моноолигоартрита.

Очень редко больных беспокоит кашель.

Как указывалось раньше, практически у 50–60% больных одновременно имеется ревматическая полимиалгия (ее диагностические критерии представлены в отдельной главе — «Лечение ревматической полимиалгии»).

Н. В. Бунчук (1992) выделил следующие **варианты начала височного артериита**, знание которых облегчает диагностику этого заболевания.

1. Гигантоклеточный (височный) артериит (ГКА) с яркими признаками темпорального артериита (классический ГКА).
2. ГКА с клинически скрыто протекающими признаками темпорального (височного) артериита (биопсия височной артерии выявляет типичные гистологические изменения).
 2.1. ГКА с преобладанием признаков ревматической полимиалгии.
 2.2. ГКА с преобладающими признаками поражения артерий экстракраниальной локализации.
 2.2.1. ГКА с преобладанием нарушения зрения.
 2.2.2. ГКА с преобладанием признаков поражения аорты или ее магистральных ветвей.
 2.3. ГКА с преимущественно общими симптомами («оккультный» ГКА).
3. ГКА с отсутствием клинических и морфологических признаков темпорального артериита («обезглавленный» ГКА).

Лабораторные данные

Общий анализ крови: анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ (иногда до 50–80 мм/ч).

Биохимический анализ крови: увеличение гаптоглобина, серомукоида, фибрина, повышение уровня С-реактивного белка, ИЛ-6.

Иммунологическое исследование крови: выявляются антиэндотелиальные антитела (у 30% больных), антитела к фосфолипидам (у 8–60% больных при отсутствии антифосфолипидного синдрома), сниженный уровень CD8+ Т-лимфоцитов.

Данные *гистологического исследования биоптата височных артерий:* наиболее характерны грануле-

Таблица 78.12. Классификационные (диагностические) критерии гигантоклеточного артериита Американской коллегии ревматологов (Hunder G.G. и соавт., 1990)

Диагностические критерии
1. **Возраст** в момент начала заболевания ≥ 50 лет. Развитие симптоматики или начало заболевания в возрасте 50 лет или старше
2. **Появление «новых» головных болей.** Появление ранее не отмечавшихся головных болей или новый тип локализации головных болей
3. **Патология височной артерии.** Болезненность при пальпации височной артерии или снижение ее пульсации, не связанное с атеросклерозом шейных артерий
4. **Повышение СОЭ.** Увеличение СОЭ ≥ 50 мм/ч (по методу Westergren)*
5. **Патологические изменения в биоптате височной артерии.** Наличие признаков васкулита с преимущественно мононуклеарноклеточной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с гигантскими многоядерными клетками
Требуемое количество критериев для постановки диагноза: 3.
Чувствительность критериев: 93,5%
Специфичность критериев: 91,2%

**Примечание:* верхняя граница нормы СОЭ по Вестергрену рассчитывается по формуле: для женщин = (возраст + 10)/2, для мужчин = возраст/2

https://t.me/medknigi

матозные изменения с наличием гигантских многоядерных клеток, поражается преимущественно средний слой височной артерии, в нем образуются гранулемы и инфильтраты, состоящие из мононуклеарных клеток (лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки) и гигантских многоядерных клеток, отмечается некроз гладкомышечных клеток, деструкция внутренней эластичной мембраны, утолщение, фиброз интимы.

Инструментальные исследования

МРТ выявляет воспалительные изменения в грудном отделе аорты, возможно формирование аневризмы.

Классификационные (диагностические) критерии гигантоклеточного артериита, разработанные Американской коллегией ревматологов, представлены в **табл. 78.12**.

Важно также учесть большое диагностическое значение еще и других критериев, не отраженных в таблице — это «перемежающаяся хромота» при жевании, глотании, разговоре, болезненность черепа или наличие узелков при пальпации кожи черепа (вне височных или других краниальных артерий).

Неспецифический аортоартериит

Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу) — это системный васкулит, характеризующийся хроническим гранулематозным воспалением аорты и ее главных ветвей, что приводит к развитию стенозов и окклюзий артерий с последующим ишемическим повреждением кровоснабжаемых ими органов и тканей. Описано Такаясу М. в 1908 г.

Чаще всего болеют молодые женщины в возрасте до 40 лет.

Для лучшего понимания клинических проявлений и диагностики заболевания важно указать на 4 анатомических типа заболевания:

- *1 тип* — поражение дуги аорты и отходящих от нее артерий, при этом варианте одновременно часто поражается левая подключичная и общая сонная артерия;
- *2 тип* — изолированное поражение грудного и/или брюшного отдела аорты и их ветвей;
- *3 тип* — поражение дуги аорты и/или ее ветвей в сочетании с поражением грудного или брюшного отдела аорты;
- *4 тип* —поражение основного ствола легочной артерии или ее ветви в сочетании (или без него) с любым из первых трех вариантов.

Патоморфологические изменения коррелируют со стадией. В ранней стадии заболевания имеет место гранулематозный артериит, при этом в гранулемах доминируют мононуклеарные клетки (лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги), могут встречаться в небольшом количестве гигантские многоядерные клетки. Патологический воспалительный процесс на этой стадии локализуется преимущественно в адвентиции и в средней оболочке пораженных сосудов. В последующем по мере прогрессирования заболевания разрушаются эластические волокна, наступает некроз гладкомышечных клеток, постепенно утолщается интима и средняя оболочка сосуда, что связано с развитием соединительной ткани, пролиферацией гладкомышечных клеток. В конечной стадии наблюдается фиброз интимы, адвентиции, стенка сосуда утолщается, формируются сегментарные стенозы и окклюзии.

Клинические особенности заболевания

В ранней стадии неспецифического аортоартериита доминируют общие неспецифические синдромы: общая слабость, длительная лихорадка, миалгии, полиартралгии, головная боль, похудание, в редких случаях — узловатая эритема, преходящие кожные сыпи, сетчатое ливедо, феномен Рейно, преходящие нарушения зрения. У некоторых больных развивается недеформирующий артрит с поражением преимущественно крупных суставов.

Развернутая клиническая стадия имеет яркие проявления, обусловленные ишемией органов и тканей, и может быть представлена следующими синдромами.

Синдром поражения экстракраниальных и интракраниалных артерий — головокружения, головные боли, шум в голове, обмороки, снижение остроты зрения, систолический шум в проекции сонной артерии.

Синдром отсутствия или ослабления пульса на одной из лучевых артерий (pulsus differens) обычно обусловлен поражением дуги аорты и подключичной артерии, может сопровождаться асимметрией артериального давления.

Синдром артериальной гипертензии обусловлен поражением почечных артерий или стенозированием аорты в нисходящем грудном отделе. При стенозировании аорты может нарушаться кровообращение в нижних конечностях, стопы становятся холодными, появляется синдром перемежающейся хромоты.

Синдром относительной недостаточности клапана аорты, обусловленный расширением

https://t.me/medknigi

Таблица 78.13. Классификационные (диагностические) критерии неспецифического аортоартериита Американской коллегии ревматологов (Arend W.P. и соавт., 1990)

Диагностические критерии
1. Возраст на момент начала заболевания ≤40 лет
2. Перемежающаяся хромота в конечностях. Развитие или нарастание слабости и дискомфорта в мышцах одной или более конечностей во время движений в них, особенно верхних конечностей
3. Ослабление пульса на плечевой артерии. Ослабление пульсации на одной или обеих плечевых артериях
4. Разница в артериальном давлении >10 мм рт.ст. Разница систолического АД на руках >10 мм рт.ст.
5. Сосудистый шум над подключичными артериями или аортой
6. Патологическая ангиограмма. Сужение или окклюзия аорты, ее главных ветвей или крупных проксимальных отделов верхних или нижних конечностей, не обусловленные атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией или другими причинами; изменения обычно фокальные, сегментарные
Требуемое количество критериев для диагноза: 3
Чувствительность: 90,5%, специфичность: 97,8%

аорты, может сопровождаться кардиалгией, гипертрофией левого желудочка, в последующем возможно развитие сердечной недостаточности. При недостаточности клапана аорты появляется систолический шум во II межреберье справа, развивается систолическая артериальная гипертензия и снижение диастолического давления.

Синдром ишемии миокарда обусловлен поражением дуги аорты и устья коронарных артерий, что клинически может проявиться стенокардией, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью. Развитие ишемического синдрома обусловлено не столько воспалением коронарных артерий (это бывает не часто), а поражением и воспалением дуги аорты, в том числе в том месте, где отходят устья коронарных артерий.

Синдром поражения легочной артерии проявляется одышкой, болями в грудной клетке, часто кровохарканием, развитием правожелудочковой недостаточности. Появление кровохаркания указывает на развитие инфаркта легкого.

Поражение глаз наблюдается почти в 60% случаев и проявляется сужением полей зрения, снижением остроты зрения, диплопией. При окклюзии центральной артерии сетчатки возможна потеря зрения на один глаз. При офтальмоскопии часто выявляются признаки ишемической ретинопатии.

Абдоминальный синдром развивается при поражении брюшной аорты и устий отходящих от нее артерий и характеризуется интенсивными болями в животе приступообразного характера, рвотой, диареей. Над брюшной аортой часто удается выслушать систолический шум.

Ренальный синдром. Почечные артерии могут вовлекаться в патологический процесс, что проявляется протеинурией, гематурией. Возможен тромбоз почечной артерии с развитием инфаркта почки. Описано развитие быстропрогрессирующего гломерулонефрита с нарастающей почечной недостаточностью.

Лабораторные данные и инструментальные исследования

Общий анализ крови: нормоцитарная анемия, лейкоцитоз, небольшой тромбоцитоз, увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи: протеинурия, микрогематурия (при поражении артерий почек).

Биохимический анализ крови: увеличение гаптоглобина, серомукоида, α_2- и γ-глобулина, фибрина и фибриногена.

Ангиография является основным инструментальным методом диагностики заболевания и позволяет выявить наличие аневризм, сужения и окклюзии пораженных артерий.

Наиболее информативным инструментальным методом является *магнитно-резонансная томография сосудов с контрастированием.* Этот метод выявляет сужение аорты и ее ветвей, артерий, нарушение в них кровотока.

Диагностические критерии

Диагностические критерии неспецифического аортоартериита (болезни Такаясу), предложенные Американской коллегией ревматологов, представлены в **табл. 78.13**. В **табл. 78.14** приведены критерии для клинического диагноза неспецифического аортоартериита (Ishikawa K. и соавт., 1988).

Системные васкулиты со смешанным поражением сосудов мелкого, среднего и крупного калибра

Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета — системный гранулематозно-некротизирующий васкулит с поражением сосудов любого калибра, но преимущественно мелких сосудов, характеризующийся рецидивирующим

Таблица 78.14. Критерии для клинического диагноза неспецифического аортоартериита (Ishikawa K. и соавт., 1988)

Критерии	Определение
Обязательный: Возраст менее 40 лет	Возраст больного менее 40 лет при установлении диагноза или наличие в возрасте до 40 лет (длительность 1 мес. и более) следующих характерных признаков: большие: 1) отсутствие или различие артериального пульса на верхних конечностях; 2) невозможность измерения систолического АД на верхних конечностях или его различие более 10 мм рт.ст.; 3) быстрая утомляемость или боль в верхних конечностях при физической нагрузке; малые: 1) необъяснимая лихорадка, увеличение СОЭ; 2) боли в шее; 3) преходящие нарушения зрения, потеря зрения, обмороки; 4) одышка, сердцебиение или их сочетание; артериальная гипертензия (АГ), аортальная недостаточность
Большие:	
1. Поражение средней части левой подключичной артерии	Значимый стеноз или окклюзия средней части (от 1 см проксимальнее и до 3 см дистальнее отверстия правой позвоночной артерии) левой подключичной артерии, подтвержденные ангиографией
2. Поражение средней части правой подключичной артерии	Значимый стеноз или окклюзия средней части (от 1 см проксимальнее и до 3 см дистальнее отверстия правой позвоночной артерии) правой подключичной артерии, подтвержденные ангиографией
Малые:	
1. Увеличение СОЭ	Повторные необъяснимые эпизоды увеличения СОЭ более 20 мм/ч при осмотре больного или *в анамнезе*
2. Болезненность сонных артерий	Одно- или двусторонняя болезненность при пальпации сонных артерий, исключая болезненность мышц шеи
3. АГ	Повторные эпизода повышения АГ более 140/90 мм рт.ст. на руках или более 160/90 мм рт.ст. на ногах в возрасте менее 40 лет на момент осмотра или в анамнезе
4. Аортальная регургитация или расширение корня аорты	Аортальная недостаточность или расширение корня аорты, подтвержденные при аускультации, ангиографии, допплерографии
5. Поражение легочной артерии	Окклюзия долевых или сегментарных ветвей легочной артерии или их эквиваленты, подтвержденные при ангиографии, сцинтиграфии; стеноз, аневризма, изменения просвета легочного ствола, легочной артерии (односторонние или двусторонние)
6. Поражение левой общей сонной артерии	Стеноз или окклюзия средней части левой общей сонной артерии на протяжении 5 см, начиная от точки на 2 см дистальнее ее отверстия, подтвержденные при ангиографии
7. Поражение дистального участка брахиоцефального ствола	Стеноз или окклюзия дистальной трети брахиоцефального ствола, подтвержденные при ангиографии
8. Поражение нисходящей аорты	Сужение, дилатация, аневризма или изменение просвета нисходящей аорты, а также любые их сочетания, подтвержденные при ангиографии
9. Поражение брюшной аорты	Сужение, дилатация, аневризма или изменение просвета брюшного отдела аорты, а также любые их сочетания, без поражения ее подвздошного сегмента, подтвержденные при ангиографии

эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки полости рта, половых органов, частым вовлечением глаз, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта.

Заболевание описано турецким профессором-дерматологом Бехчетом в 1937 году, наиболее часто встречается в средиземноморских странах, в Японии, Корее, Китае. Болезнь Бехчета развивается обычно на третьем десятилетии жизни, чаще у мужчин, чем у женщин.

https://t.me/medknigi

Основные клинические проявления

Поражение слизистой оболочки полости рта и гениталий. Как правило, болезнь Бехчета начинается с рецидивирующего афтозного стоматита. На слизистой оболочке полости рта в различных участках появляются афты. *Афты* — это эрозии различных размеров и формы, покрытые фибрином и окруженные гиперемированным воспалительным ободком. Афты могут быть единичными или множественными и могут переходить в болезненные язвы, которые имеют тенденцию к увеличению. Важно отметить, что в начальных стадиях болезни у многих больных афты и язвенные поражения слизистой оболочки полости рта долгое время могут быть единственным проявлением заболевания.

Второй характерный признак заболевания, в том числе в начальном периоде — *язвы половых органов*, чаще одиночные, но бывают и множественные. Язвы овальные или округлые, дно язв желто-красного цвета, язвы четко отграничены от окружающей ткани, могут в последующем оставлять после себя рубцы.

Типичная локализация язв у мужчин — половой член, мошонка, у женщин — большие и малые половые губы, у мужчин и женщин язвы могут располагаться также и в перианальной области.

У мужчин возможно развитие *эпидидимита*, что может быть в дальнейшем причиной бесплодия.

Поражение кожи. Изменения кожи наблюдаются у 80–90% больных и характеризуются *высыпаниями* папулезными, пустулезными, узелковыми, угреподобными. У некоторых больных наблюдается *пурпура*, *гангренозная пиодермия*. Многие ревматологи считают характерной особенностью болезни Бехчета появление *узловатой эритемы* на передней поверхности голеней, на лодыжках, реже на верхних конечностях, туловище.

Чрезвычайно характерным признаком болезни является *тест патергии*, который наблюдается у 25–75% больных.

Методика постановки теста патергии: на наружной стороне предплечья в четырех точках делают уколы стерильной иглой большого диаметра. Через 24–48 часов в месте уколов возникают папулы или стерильные пустулы размером 2 мм в диаметре, окруженные ободком гиперемии. Папулы исчезают через 3–4 дня. Механизм положения положительного теста патергии — повышенный хемотаксис нейтрофилов и тучных клеток с выделением медиаторов воспаления в области травмы кожи иглой.

Поражение глаз — важнейшее и тяжелое клиническое проявление болезни Бехчета, наблюдается у 50–60% больных, чаще всего на 3–4 году болезни, реже — в начальном периоде.

Формы глазной патологии при болезни Бехчета:

- *передний увеит* (иридоциклит) с поражением радужки и цилиарного тела;
- *задний увеит* (хориоретинит) с васкулитом сетчатки, папиллитом, отеком макулы;
- *панувеит* — сочетание переднего и заднего увеита с поражением стекловидного тела.

В некоторых случаях развивается тромбоз вен сетчатки, вторичная глаукома, реже — катаракта.

Поражение органа зрения, особенно задний увеит, приводит к снижению остроты зрения и, к сожалению, нередко даже к слепоте.

Поражение суставов характеризуется развитием асимметричного моно- или олигоартрита, чаще всего вовлекаются коленные и голеностопные суставы, реже — суставы лучезапястные, плечевые, мелкие суставы кистей и стоп. Важно отметить, что артриты не сопровождаются эрозированием суставных поверхностей и развитием деформаций и очень редко принимают хроническое течение, обычно они длятся 2–4 месяца.

Поражение желудочно-кишечного тракта заключается в развитии язв и афт в толстой кишке, прежде всего в слепой и подвздошной. Основными клиническими проявлениями патологии желудочно-кишечного тракта являются боли в животе, вздутие живота, запор или диарея. Возможны кишечные кровотечения и перфорации язв кишечника с клиникой перитонита. Реже наблюдается язвенное поражение слизистой оболочки пищевода с последующим формированием стриктуры пищевода.

Поражение нервной системы — одно из тяжелых проявлений болезни Бехчета, наблюдается у 10–30% больных. Различают следующие виды поражения нервной системы:

- *диссеминированный менингоэнцефалит*, обусловленный васкулитом мелких сосудов головного мозга (психоэмоциональные нарушения, неадекватное поведение, апатия, сонливость, парезы, нарушение функций тазовых органов, гиперкинезы, пирамидные симптомы); в ликворе —цитоз и повышение уровня белка;
- *тромбоз венозных синусов головного мозга*, чаще он локализуется в сагиттальном или поперечном синусах, проявляется сильными головными болями, головокружением, иногда эпилептическими припадками, очаговой неврологической симптоматикой (парез отводящего нерва), отеком соска зрительного нерва. Верификация тромбоза венозных синусов про-

https://t.me/medknigi

Таблица 78.15. Классификационные (диагностические) критерии болезни Бехчета Международной исследовательской группы по изучению болезни Бехчета (1990)

Диагностические критерии
Большие критерии:
Рецидивирующие язвы ротовой полости
Малые афты, большие афты или герпетиформные изъязвления, наблюдаемые врачом или пациентом, рецидивирующие по меньшей мере 3 раза за один 12-месячный период
Другие критерии:
1. Рецидивирующие язвы половых органов
Афтозные язвы или рубцы, наблюдаемые врачом или пациентом
2. Поражение глаз
Передний увеит, задний увеит, хлопья в стекловидном теле при исследовании щелевидной лампой или васкулит сетчатки, наблюдаемый офтальмологом
3. Поражение кожи
Узловатая эритема, наблюдаемая врачом или пациентом, или псевдофолликулит или папуло-пустулезное поражение, или акнеподобные узелки, наблюдаемые врачом в постподростковом периоде у пациентов, не получающих кортикостероидную терапию
4. Положительный тест на наличие патергии, оцененный врачом через 24-48 ч. Развитие стерильных пустул на коже в местах укола иглой
Требуемое количество критериев, необходимых для постановки диагноза:
1 большой критерий + 2 других критерия
Чувствительность критериев: 91%
Специфичность критериев: 96%
Другие малые критерии, наличие которых не требуется в качестве классификационных критериев, но которые свидетельствуют в пользу болезни Бехчета:
• подкожный тромбофлебит – тромбоз глубоких вен голени
• эпидидимит
• артериальная окклюзия или/и аневризма
• поражение центральной нервной системы
• артралгия / артрит
• наличие болезни Бехчета у родственников
• гастроинтестинальные симптомы

изводится с помощью магнитно-резонансной ангиографии.

Поражение сосудов может проявиться клиникой *артериальных и венозных тромбозов* различной локализации приблизительно у 10–30% больных и, конечно, ухудшает прогноз заболевания.

Поражение легких — сравнительно редкое проявление болезни Бехчета, наблюдается у 1,5–15% больных. Возможно развитие аневризм легочной артерии, узелков в легочной паренхиме, иногда формирование полостей в легких, экссудативный плеврит.

Поражение почек — встречается редко. Описано развитие гломерулонефрита с изолированной протеинурией, микрогематурией.

Лабораторные данные

Общий анализ крови: умеренно выраженная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи: изменяется при вовлечении почек, появляются протеинурия, микрогематурия.

Биохимический анализ крови: увеличение содержания гаптоглобина, серомукоида, неоптерина, α_2-макроглобулина, α_1-антитрипсина.

Иммунологический анализ крови: повышено содержание иммуноглобулинов, особенно IgA, появляются циркулирующие иммунные комплексы, может определяться ревматоидный фактор, иногда появляются криоглобулины.

Диагностические критерии

В **табл. 78.15** представлены диагностические критерии болезни Бехчета, разработанные Международной исследовательской группой по изучению болезни Бехчета в 1990 г.

Облитерирующий тромбангиит

Облитерирующий тромбангиит (болезнь Винивартера-Бюргера) — системный васкулит, протекающий с поражением сосудов крупного, среднего и мелкого калибра, но преимущественно с вовлечением артерий среднего и мелкого калибра и вен нижних и верхних конечностей.

Морфологические изменения в пораженных артериях и венах характеризуются воспалительной инфильтрацией стенок сосудов, образованием в сосудах тромбов и последующей облитерацией сосудов.

Заболевание развивается преимущественно у молодых курящих мужчин в возрасте до 40 лет.

Основные клинические проявления

Общие симптомы, такие как повышение температуры тела, артралгии, миалгии, бывают редко. Уже в начальном периоде появляются субъективные и объективные признаки поражения артерий нижних конечностей.

https://t.me/medknigi

Таблица 78.16. Классификационные (диагностические) критерии облитерирующего тромбангиита, предложенные Mozez M. и соавт. (1970)

Диагностические критерии
Большие критерии:
Ишемия нижних конечностей у молодых, курящих, взрослых лиц без признаков гиперлипидемии или сахарного диабета, без признаков определенного заболевания соединительной ткани, гемопатии или тромбоэмболической патологии
Малые критерии:
1. Рецидивирующий или мигрирующий тромбофлебит
2. Феномен Рейно
3. Ишемия верхних конечностей
Необходимое количество критериев для постановки диагноза:
1 большой + 2 малых

Больные жалуются на боли в икроножных мышцах на стороне поражения при ходьбе, успокаивающиеся в покое (симптом перемежающейся хромоты), ощущение зябкости и онемения пальцев стоп, жжение в области подошвы, слабость в ногах. Все указанные ощущения усиливаются при ходьбе.

При осмотре нижних конечностей обращает на себя внимание сухость кожи, она кажется холодной на ощупь, стопы могут быть бледными (иногда бледно-синюшными), появляются болезненные, плохо заживающие эрозии, язвы, некрозы кожи дистальных отделов пальцев стоп, особенно возле ногтей. **Повреждения кожи** возникают после малейших травм. По мере дальнейшего прогрессирования нарушения кровотока развивается гангрена стопы, при этом боли в стопе становятся интенсивными, нарастают симптомы интоксикации, повышается температура тела.

Характерный признак заболевания — сначала ослабление, а затем исчезновение пульсации на артериях стопы a. tibialis posterior и a. dorsalis pedis.

В очень редких случаях поражаются артерии верхних конечностей и тогда появляются симптомы ишемии кистей с развитием трофических нарушений и некрозов аналогично поражению нижних конечностей, при этом соответственно наблюдается ослабление или исчезновение пульса на лучевой артерии.

Приблизительно в 15–18% случаев наблюдается также тромбофлебит поверхностных или глубоких вен голени с соответствующей клинической картиной (голень становится отечной, воспаленные вены пальпируются в виде плотных, шероховатых болезненных тяжей, кожа над ними резко гиперемирована, может быть горячей на ощупь). Тромбофлебит вен может осложниться тромбоэмболией легочной артерии.

Таблица 78.17. Диагностические критерии облитерирующего тромбангиита (Н.П.Шилкина и соавт., 1994)

Критерий	Определение	Баллы
1. Мужской пол		3
2. Возраст дебюта	Развитие симптомов болезни в возрасте <45 лет	2
3. Курение	Курение не менее 20 сигарет в день в течение 10 и более лет	2
4. Снижение пульсации на тыльной артерии стопы	Снижение пульсации на одной или обеих тыльных артериях стоп	3
5. Перемежающаяся хромота нижних конечностей	Боли, слабость или дискомфорт мышц одной или обеих нижних конечностей	4
6. Трофические язвы	Вновь возникшие или рецидивирующие изъязвления кожи на нижних конечностях	2
7. Тромбофлебиты	Мигрирующие, вновь возникшие или рецидивирующие тромбофлебиты на конечностях, преимущественно нижних	2
8. Биопсия: деструктивно-продуктивный васкулит	Деструктивно-продуктивные или продуктивные тромбоваскулиты средних и мелких артерий и вен	3
9. Допплерографические изменения	Сужение или окклюзия дистальных артерий конечностей при допплерографическом исследовании	5

Достоверный облитерирующий тромбангиит – сумма баллов 10 и более при подтверждении биопсией или допплерографией

Вероятный облитерирующий тромбангиит – сумма баллов не менее 8-9

https://t.me/medknigi

Поражение внутренних органов при облитерирующем тромбангиите бывает редко. Висцеральная симптоматика появляется при вовлечении в патологический процесс коронарных артерий (стенокардия, инфаркт миокарда), почечных артерий (вазоренальная гипертония, инфаркт почки), абдоминальных артерий (ишемическая болезнь кишечника, тромбоз мезентериальных артерий вызывает развитие некроза кишечника), церебральных артерий (ишемический инсульт).

Лабораторные данные

Общий анализ крови: непостоянно — лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Биохимический анализ крови: возможно повышение острофазовых показателей: серомукоида, гаптоглобина, С-РБ.

Иммунологический анализ крови: увеличение уровня IgA (у 50% больных).

Инструментальные исследования

Ангиография артерий нижних и верхних конечностей — важнейший метод диагностики, на ранних стадиях выявляются множественные сегментарные стенозы сосудов, неровность внутренней стенки артерий. В последующем по мере прогрессирования тромбангиита выявляются окклюзии сосудов, характерно также развитие коллатералей.

Важным методом диагностики является *допплерография*, позволяющая установить состояние кровотока и выявить тромбы в пораженных артериях.

Диагностические критерии

В **табл. 78.16** представлены диагностические критерии облитерирующего тромбангиита, предложенные Mozez M. и соавт. в 1970 г.

Заслуживают внимания диагностические критерии облитерирующего тромбангиита, разработанные Н. П. Шилкиной и соавт. (1994), представленные в **табл. 78.17**.

Общие принципы лечения больных системными васкулитами

Лечение системных васкулитов — трудная и ответственная задача, требующая предварительной уверенной диагностики (см. выше) и дифференцированного подхода к лечению отдельных нозологических форм. Вместе с тем существуют и общие принципы лечебных мероприятий.

Цели лечения системных васкулитов:

- подавление активного воспалительного процесса и, следовательно, достижение и дальнейшее поддержание клинико-лабораторной ремиссии;
- предотвращение необратимого стойкого поражения жизненно важных органов, что предполагает в большинстве случаев длительное непрерывное лечение;
- уменьшение риска и профилактика обострений заболевания;
- увеличение продолжительности жизни больных;
- сохранение удовлетворительного качества жизни и трудоспособности больных.

В Национальном руководстве России «Ревматология» (2008) выделяются 3 этапа лечения системных васкулитов:

- **индукция ремиссии** (длительность терапии может достигать 3–6 месяцев); ремиссия достигается применением глюкокортикостероидов, цитостатиков, комбинированной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками, в ряде случаев с целью достижения ремиссии применяют внутривенное введение иммуноглобулина, плазмаферез; в последние годы нередко применяют биологические препараты (инфликсимаб и др.);
- **эскалационная терапия** — применяется, как правило, при тяжелом течении системных некротизирующих васкулитов (узелкового полиартериита, микроскопического полиангиита, гранулематоза Вегенера) с нарушением функции почек, диффузным альвеолитом с геморрагиями. Эскалационная терапия обычно включает программную пульс-терапию преднизолоном и циклофосфамидом, сеансы плазмафереза;
- **поддержание ремиссии** (2–5 лет) — выполнение этого этапа осуществляется путем проведения индивидуальной поддерживающей терапии цитостатиками (чаще всего метотрексатом, азатиоприном или другими) в комбинации с глюкокортикоидами в течение длительного времени в зависимости от нозологического варианта системного васкулита.

В выборе методов лечения большую роль играет степень активности системного васкулита (**табл. 78.18**). Приведенные критерии определения активности системных васкулитов наиболее доступны в клинической практике.

https://t.me/medknigi

Эскалационная терапия системных васкулитов

Эскалационная терапия предусматривает купирование самого тяжелого течения некротизирующих васкулитов с нарушением функций жизненно важных органов — почек, легких (креатинин сыворотки крови >500 мкмоль/л, диффузные альвеолярные геморрагии). Эскалационная терапия предусматривает 7—10 процедур плазмафереза в течение 14 дней с удалением плазмы в объеме 60 мл/кг массы тела с замещением 5% раствором человеческого альбумина или свежезамороженной плазмой в сочетании с программной пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфамидом (методика описана ранее). С помощью эскалационной терапии, включающей, таким образом, программный плазмаферез и программную пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом, удается значительно улучшить функциональное состояние почек и нередко даже избежать гемодиализа.

Поддержание ремиссии

Поддержание ремиссии — очень ответственный этап в лечении больных системным васкулитом. Он предполагает постоянное сохранение достигнутой ремиссии путем продолжения терапии, вызвавшей эту ремиссию. Цель этого этапа — продление жизни больного и, если возможно, излечение заболевания. Этап поддержания ремиссии обычно продолжительный, около 2 лет, а при гранулематозе Вегенера, облитерирующем тромбангиите, АНЦА-ассоциированных васкулитах с постоянно высокими уровнями АНЦА в крови — 5 и более лет. В ходе такой длительной терапии огромное значение приобретает постоянный мониторинг за возможными побочными эффектами проводимой терапии.

Обычно для поддержания ремиссии применяют цитостатики (чаще азатиоприн как наименее токсичный, метотрексат или др.), глюкокортикостероиды, комбинированную глюкокортикостероидно-цитостатическую терапию, антиагреганты. Разумеется, соблюдается принцип дифференцированного и индивидуального подхода с учетом варианта системного васкулита.

Характеристика основных групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения системных васкулитов

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды в виде системной монотерапии или в комбинации с цитостатиками широко применяются для лечения практически всех форм системных васкулитов в связи с их способностью подавлять иммуновоспалительный

Таблица 78.18. Степени активности системных васкулитов (Ю.И.Гринштейн, 2001)

Степень активности	Клинические критерии активности	Лабораторные критерии активности
I степень	Характерна для хронического течения СВ. Умеренные поражения кожи, суставов, внутренних органов без нарушения функции	СОЭ не более 25-30 мм/ч, умеренное повышение СРП, серомукоида, умеренно повышен титр АНЦА*, иммунных комплексов**, криоглобулинов**
II степень	Характерна для хронического и подострого течения СВ. Обратимое поражение жизненно важных органов (глаз, легких, почек, сердца, ЦНС, конечностей и др.) без развития терминальных нарушений функции	СОЭ более 30 мм/ч, значительное повышение СРП, серомукоида, титров АНЦА*, иммунных комплексов**, криоглобулинов**
III степень	Характерна для острого и подострого течения. Тяжелое, часто быстро прогрессирующее течение СВ с обратимым или необратимым поражением функции жизненно важных органов (глаз, ЦНС, почек, легких, сердца, ЖКТ, ЛОР-органов и др.)	СОЭ более 45-50 мм/ч, высокие показатели острофазовых реакций (СРП, серомукоида и др.), анемия (Hb<90-100 г/л), титры АНЦА*, иммунных комплексов**, криоглобулинов** высокие. Признаки антифосфолипидного синдрома, ДВС-синдрома

Примечания: * характерны для АНЦА-ассоциированных васкулитов, ** характерны для иммунокомплексных васкулитов.

https://t.me/medknigi

процесс, являющийся основой патогенеза этой группы заболеваний.

Глюкокортикостероиды обладают следующими основными механизмами действия:

- ингибируют иммунные и аутоиммунные реакции, ведущие к образованию аутоантител;
- подавляют функцию Th1- T-лимфоцитов, синтезирующих провоспалительные цитокины ИЛ-2, ИФ-γ, в результате синтез этих провоспалительных цитокинов ингибируется;
- ингибируют транскрипцию генов провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-8 и тем самым блокируют их синтез;
- подавляют поступление в зону воспаления лейкоцитов за счет снижения экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах;
- ингибируют активность фосфолипазы А2 и циклооксигеназы-2, в результате нарушается синтез из арахидоновой кислоты провоспалительных простагландинов;
- подавляют активацию, пролиферацию В-лимфоцитов и синтез ими антител;
- ингибируют индуцированный ИЛ-1 хемотаксис нейтрофилов и продукцию нейтрофилами супероксидных радикалов, простагландинов и лейкотриенов, участвующих в воспалении;
- стимулируют апоптоз Т- и В-лимфоцитов, что способствует уменьшению иммуновоспалительных реакций.

Глюкокортикостероиды применяются для лечения системных васкулитов в виде монотерапии, пульс-терапии и в виде комбинированной терапии с цитостатическими препаратами.

Монотерапия глюкокортикостероидами

Основные *показания* для лечения системных васкулитов глюкокортикостероидами в виде монотерапии (с целью индукции ремиссии):

- гигантоклеточный артериит;
- неспецифический аортоартериит Такаясу;
- синдром Чарджа-Стросса, протекающий с образованием АНЦА;
- тяжело протекающий геморрагический васкулит с поражением почек и желудочно-кишечного тракта.

Чаще всего для пероральной монотерапии пользуются преднизолоном или метилпреднизолоном (метипредом, медролом) в связи с его меньшим отрицательным влиянием на желудок, при этом исходят из паритета 5 мг преднизолона = 4 мг метилпренизолона.

Начальная суточная доза преднизолона составляет обычно 1 мг/кг массы тела (но не более 60 мг) в несколько приемов (обычно в 3 приема, причем 2/3 суточной дозы принимают в первую половину дня). В последующем через 7–14 дней при наблюдающемся клиническом и лабораторном эффекте можно перейти на однократный прием всей дозы утром. Первоначальная подавляющая доза глюкокортикостероида принимается до наступления эффекта (обычно в течение 3–4 недель), после чего суточную дозу начинают постепенно снижать на 5 мг в 2 недели до достижения поддерживающей дозы, которая колеблется от 0,15 мг до 0,2 мг/кг массы тела. Поддерживающая доза преднизолона принимается длительно, от 1 года до 3–5 лет (А. В. Баранов, 2009; Е. Л. Насонов и соавт., 1999).

В ходе лечения глюкокортикостероидами с целью профилактики глюкокортикостероидного остеопороза следует принимать препараты кальция и витамина D (например, кальций-D_3-никомед-форте по 1 таблетке 2 раза в день или др. — см. главу «Лечение остеопороза»). Следует также помнить о возможности развития других системных побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии, таких как кушингоидное ожирение, атрофия мускулатуры, истончение кожи, образование багрово-красных полос растяжения, стероидный сахарный диабет, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, угнетение функции собственных надпочечников.

Монотерапия глюкокортикоидами нецелесообразна в связи с высокой частотой прогрессирования при узелковом полиартериите, микроскопическом полиангиите, гранулематозном васкулите Вегенера. В лечении этих системных васкулитов применяются глюкокортикостероиды в комбинации с цитостатиками.

Пульс-терапия метилпреднизолоном

В лечении системных васкулитов широкое распространение получил метод применения глюкокортикостероидов в виде пульс-терапии, которая заключается во внутривенной капельной инфузии (в течение 35–45 минут) 1,0 г метилпреднизолона — солумедрола 1 раз в день на протяжении трех суток.

Показания к назначению пульс-терапии при системных васкулитах:

- тяжелое прогрессирующее течение заболевания с нарушением функции жизненно важных органов (почек, центральной нервной системы, легких, желудочно-кишечного тракта);
- подавление обострения заболевания (в составе эскалационной терапии);
- высокая активность системного васкулита;

https://t.me/medknigi

Таблица 78.19. Показания к пульс-терапии глюкокортикостероидами при системных васкулитах (Е.Л.Насонов, А.А.Баранов, Н.П.Шилкина, 1999)

Заболевание	Показания
Узелковый полиартериит	Периферическая гангрена, полинейропатия, поражение ЖКТ, обострение заболевания
Микроскопический полиартериит	Быстро прогрессирующий гломерулонефрит, обострение заболевания
Гранулематоз Вегенера	Поражение почек, легких, обострение заболевания
Синдром Чарджа-Стросса	Обострение заболевания
Гигантоклеточный артериит	Развитие офтальмологических осложнений
Артериит Такаясу	Период индукции ремиссии, обострение заболевания
Эссенциальный криоглобулинемический васкулит	Поражение почек, обострение заболевания
Облитерирующий тромбангиит	Индукция ремиссии, дистальная гангрена конечностей
Болезнь Бехчета	Офтальмологические осложнения

Примечание: большинству больных по приведенным показаниям приходится проводить пульс-терапию метилпреднизолоном, обычно в сочетании с циклофосфамидом.

- отсутствие эффекта от проводимой предшествующей терапии.

Наиболее часто пульс-терапию метилпреднизолоном проводят при гигантоклеточном артериите (особенно при поражении органа зрения и угрозе слепоты), неспецифическом аортоартериите Такаясу, облитерирующем тромбангиите, геморрагическом васкулите с поражением почек и желудочно-кишечного тракта, микроскопическом полиангиите с поражением почек.

Показания к пульс-терапии глюкокортикоидами при системных васкулитах представлены в **табл. 78.19**.

Единого окончательного мнения о частоте и длительности пульс-терапии при системных васкулитах нет. По мнению С. К. Соловьева и В. А. Насоновой (1997), А. А. Баранова и соавт. (1996), при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангиите, узелковом полиартериите пульс-терапию метилпреднизолоном следует проводить ежемесячно в течение 6–12 месяцев подряд (программная пульс-терапия). Однако все ревматологи единодушно подчеркивают, что при системных некротизирующих васкулитах (узелковом полиартериите, микроскопическом полиангиите, гранулематозе Вегенера) пульсовая терапия метилпреднизолоном должна сочетаться с активной цитостатической терапией, в первую очередь циклофосфамидом.

При проведении пульс-терапии метилпреднизолоном очень важно соблюдать время инфузии — 35–45 минут. Установлено, что более медленное введение существенно снижает клиническую эффективность метода, в основном за счет снижения иммунодепрессантного действия, а быстрое введение за 10–15 минут может привести к развитию острой сердечной недостаточности (С. К. Соловьев и соавт., 2001).

Цитостатические препараты

Цитостатические препараты занимают важное место в лечении системных васкулитов.

Назначение цитостатической терапии, конечно, производится с учетом индивидуальных особенностей течения того или другого варианта системного васкулита, и все же существуют *общие показания к назначению цитостатиков*:

- тяжелое течение системных васкулитов при отсутствии эффекта от монотерапии глюкокортикоидами;
- значительные висцеральные поражения с нарушением функции пораженных органов, прежде всего почек;
- развитие глюкокортикоидной зависимости или системных побочных эффектов глюкокортикоидов при лечении системных васкулитов (добавление цитостатиков к глюкокортикостероидам уменьшает кортикозависимость, нередко позволяет снизить дозы глюкокортикоидов и соответственно их системные побочные эффекты).

Guillevin L. и соавт. (1996), Luqmani R. и соавт. (1997) приводят пятифакторную шкалу (5ФШ), включающую признаки, ассоциирующиеся с плохим прогнозом и позволяющие решить вопрос о назначении цитостатиков **(табл. 78.20)**.

Приведенная шкала, конечно, не является

https://t.me/medknigi

Таблица 78.20. 5-факторная шкала для оценки прогноза и необходимости назначения цитостатиков при системных васкулитах

5-факторная шкала
1. Протеинурия более 1,0 г в сутки 2. Почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки крови более 140 мкмоль/л) 3. Кардиомиопатия 4. Поражение желудочно-кишечного тракта 5. Поражение центральной нервной системы
Смертность в течение 5 лет возрастает от 12% (5ФШ=0) до 46% (при 5ФШ>2). Комбинированное лечение цитостатиками и глюкокортикоидами улучшает прогноз
Показание к назначению цитостатиков 5ФШ>2

абсолютной при решении вопроса о назначении цитостатиков. Например, при наличии протеинурии >1,0 г/сут и креатинемии >140 мкмоль/л уже следует назначить цитостатик, хотя 5ФШ=2, а не >2.

Наиболее часто применяемые цитостатики для лечения васкулитов: циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн.

Лечение циклофосфамидом

Циклофосфамид (циклофосфан) — алкилирующий агент, изначально неактивный. В печеночных микросомах из него образуются активные метаболиты, которые проявляют следующие *механизмы иммунодепрессантного действия*:

- оказывают ингибирующее влияние на ДНК, что приводит к подавлению активности иммунокомпетентных клеток Т- и В-лимфоцитов, в большей степени В-лимфоцитов (вызывают глубокую, но обратимую супрессию В-лимфоцитов);
- снижают отрицательное воздействие на органы и ткани, в частности на сосуды, цитотоксических Т-лимфоцитов;
- снижают образование аутоантител (за счет ингибирования В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов-хелперов);
- тормозят активность нейтрофильных лейкоцитов и натуральных киллеров;
- уменьшают экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов.

Указанные механизмы действия циклофосфамида в конечном итоге приводят к подавлению иммуновоспалительного процесса в сосудах.

При приеме циклофосфамида его адсорбция составляет около 90%, при этом 20% адсорбированного препарата выделяется почками, 80% метаболизируется в печени. При поражении почек или печени и наличии соответственно почечной или печеночной недостаточности метаболизм циклофосфана снижается и возможно появление симптомов его токсичности.

Согласно литературным данным, циклофосфамид является препаратом выбора (в дополнение к глюкокортикоидам) при мультисистемном поражении с вовлечением жизненно важных органов и нарушением их функции при системных некротизирующих васкулитах (гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангиите, узелковом полиартериите с отсутствием маркеров вируса гепатита В), а также при тяжелом течении геморрагического васкулита и синдроме Чарджа-Стросса (АНЦА+), особенно при быстропрогрессирующем гломерулонефрите.

Обычно главной целью назначения циклофосфамида является индукция ремиссии тяжело протекающего системного васкулита.

Существуют 2 *методики применения циклофосфамида*:

- повторные сеансы пульс-терапии в сочетании с метилпреднизолоном;
- ежедневный прием внутрь.

Методика проведения пульс-терапии циклофосфамидом

С. К. Соловьев и соавт. (2001) описывают ее следующим образом. Методика состоит из классической 3-дневной пульс-терапии метилпреднизолоном (внутривенно капельно солумедрол или метилпреднизолон 1000 мг 1 раз в день в течение 3 дней) с добавлением циклофосфамида во 2-й день (15 мг/кг массы тела или 1000 мг/м^2 поверхности тела однократно). Циклофосфан разводят в одном флаконе с метипредом (метилпреднизолоном, солумедролом) в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы и вводят внутривенно капельно в течение 35–45 минут. Дозы циклофосфамида, рекомендуемые для пульс-терапии, корригируются с учетом возраста пациента, уровня креатинина в крови (см. рекомендации EULAR по лечению васкулитов с поражением мелких и средних сосудов, с. 1479). Для уменьшения токсического воздействия циклофосфамида при отсутствии противопоказаний рекомендуется обильное питье, необходимо проводить противорвотную терапию.

Е. Л. Насонов и соавт. (1999) рекомендуют проведение пульс-терапии циклофосфамидом в течение первых четырех-шести месяцев ежемесячно, а затем 1 раз в 3 месяца.

https://t.me/medknigi

Ю. И. Гринштейн (2001) пишет, что циклофосфамид можно назначать в виде ежемесячных пульсов (0,5–1,0 г/м^2 поверхности тела) различной длительности до достижения ремиссии, после чего перейти на поддерживающую терапию в виде ежеквартальных пульсов циклофосфамида, либо использовать далее другой цитостатик, например, азатиоприн.

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) пульс-терапию циклофосфамидом рекомендуется проводить в дозе 15 мг/кг массы тела с интервалами между тремя первыми курсами 2 недели, а затем через 3 недели.

Методика перорального ежедневного приема циклофосфамида

Циклофосфамид назначается внутрь ежедневно в дозе 2 мг/кг/сут (максимально до 200 мг в сутки) до наступления ремиссии (есть рекомендации — до суммарной дозы 9 г), после чего циклофосфан рекомендуется принимать в поддерживающей дозе до 1,5 мг/кг/сут, длительность лечения может составить 6 мес. и больше.

Следует помнить о возможных **побочных эффектах** циклофосфамида:

- выраженные *диспепсические явления* (тошнота, рвота, иногда боли в эпигастрии);
- *токсический гепатит*, особенно при исходном (до лечения) нарушении функции печени (проявляется горечью, желтухой, болями в области печени, увеличением печени, повышением содержания в крови аланиновой аминотрансферазы, щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы);
- *геморрагический цистит*, обусловленный токсическим действием на эпителий мочевого пузыря акролеина — одного из метаболитов циклофосфамида, выделяющегося через почки. Геморрагический цистит наблюдается у 30% больных и бывает реже при парентеральном введении циклофосфамида по сравнению с приемом внутрь. Для предупреждения геморрагического цистита рекомендуется применять внутривенно детоксицирующий препарат *месна* (натрий-2-меркаптоэтаносульфонат) в дозе, равной 20% от дозы циклофосфамида, до приема циклофосфамида и через 4 и 8 ч после него. Месна выпускается в таблетках по 400 мг и в ампулах по 2 и 4 мл 10% раствора. Развитие геморрагического цистита является абсолютным показанием к отмене циклофосфамида;
- *алопеция* (частичная или тотальная), однако волосы вырастают снова после отмены циклофосфамида;
- *миелосупрессия*, выражающаяся в тромбоцитопении, лейкопении. Нельзя начинать лечение при количестве лейкоцитов менее 3,5×10^9/л и тромбоцитов менее 120×10^9/л. При лечении циклофосфамидом необходимо проводить исследование крови не реже 2 раз в неделю, в последующем при хорошей переносимости реже — 1 раз в неделю, при стабилизации процесса и дозы препарата — каждые 2 месяца. При снижении количества лейкоцитов до 2,5×10^9/л, тромбоцитов до 100×10^9/л лечение циклофосфамидом прекращают;
- *повышенный риск развития злокачественных заболеваний*, в частности, злокачественной лимфомы, лимфогранулематоза и др. Однако этот побочный эффект развивается спустя месяцы или годы, особенно при длительном применении циклофосфамида;
- *персистирующая гипогаммаглобулинемия*, предрасполагающая к развитию инфекционных осложнений;
- *интерстициальный легочный фиброз* с нарастающей одышкой, дыхательной недостаточностью (редкий побочный эффект, развивается обычно при длительной терапии циклофосфамидом);
- *кардиотоксичность* (одышка, сердцебиение, увеличение левой границы сердца, диффузные ЭКГ-изменения), особенно у лиц с исходной патологией сердца.

Формы выпуска циклофосфана (циклофосфамида, эндоксана, цитоксана) — таблетки по 0,05 г и флаконы, содержащие по 0,5 и 1,0 г препарата в виде лиофилизированного порошка для получения инъекционных растворов.

Лечение метотрексатом

Метотрексат — антагонист фолиевой кислоты, нарушающий синтез пуриновых нуклеотидов и в конечном итоге – РНК и ДНК. Указанный эффект лежит в основе следующих *механизмов подавления иммуновоспалительного процесса:*

- подавление пролиферации В-лимфоцитов и, следовательно, подавление синтеза В-лимфоцитами антител и аутоантител;
- ингибирование синтеза и активности провоспалительного цитокина ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов;
- подавление пролиферации эндотелиальных клеток;
- подавление активности цитотоксических лейкоцитов;
- снижение продукции в нейтрофилах провоспалительного медиатора лейкотриена В4, что

https://t.me/medknigi

способствует противовоспалительному эффекту метотрексата.

Основными ***показаниями*** к назначению метотрексата являются индукция ремиссии при АНЦА-ассоциированных васкулитах (микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера, синдром Чарджа-Стросса) без быстропрогрессирующего гломерулонефрита (креатинин сыворотки крови менее 150 мкмоль/л) и тяжелого поражения легких и печени. По мнению Е. Л. Насонова и соавт. (1999), возможно применение метотрексата для лечения неспецифического аортоартериита Такаясу и гигантоклеточного артериита, в том числе в случае непереносимости циклофосфамида.

Формы выпуска метотрексата:

Метотрексат — в табл. 2,5 мг и во флаконах, содержащих по 5, 20, 50 мг и 1.0 г препарата в виде лиофилизированного порошка для инъекций.

Эветрекс (метотрексат) — в таблетках по 5 и 10 мг.

Зексат (метотрексат) — в таблетках по 2,5 мг.

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) рекомендуется применять метотрексат внутрь в дозе 15 мг в неделю (максимально 20–25 мг в неделю) в сочетании с глюкокортикостероидами. При рефрактерном течении артериита Такаясу и гигантоклеточного артериита назначают метотрексат в дозе 17,5 мг в неделю в сочетании с глюкокортикостероидами.

Режим приема метотрексата аналогичен режиму приема при ревматоидном артрите: недельная доза препарата делится на 3 части и больной принимает метотрексат в какой-либо один и тот же день недели утром, вечером и утром следующего дня (например, 1/3 дозы в понедельник утром, 1/3 — в понедельник вечером, 1/3 — во вторник утром). Следующий прием препарата — в следующий понедельник. На фоне приема метотрексата обязателен прием фолиевой кислоты 5–10 мг в неделю, что позволит уменьшить риск развития гематологических и гастроэнтерологических побочных явлений.

В ходе лечения системного васкулита метотрексатом могут возникать выраженные побочные эффекты, особенно при приеме больших доз препарата. Побочные эффекты метотрексата, предупреждение побочных эффектов и борьба с ними подробно изложены в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Здесь лишь отметим, что могут быть значительное поражение печени (токсико-аллергический гепатит), легких (пневмонит), миелосупрессивное воздействие (лейкопения, тромбоцитопения). При развитии этих осложнений необходимо снижать дозу метотрексата или даже отменять его.

Нужно подчеркнуть, что побочные эффекты метотрексата дозозависимы, поэтому лечение следует начинать с 7,5 мг в неделю (эта доза при системном васкулите малоэффективна), при хорошей переносимости через 3–4 недели можно повысить дозу на 2,5 мг/нед, в последующем при необходимости через 3–4 недели еще на 2,5 мг в неделю и так до эффективной дозы, которая обычно составляет 12,5–15 мг в неделю. Режим медленного повышения доз особенно важен для пожилых людей.

Кроме того, следует еще раз отметить, что лечение метотрексатом производится на фоне ежедневного применения глюкокортикостероидных препаратов, что в определенной мере снижает риск развития побочных эффектов.

Лечение лефлуномидом

Лефлуномид — производное изоксазола, обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектами. Принятый внутрь, лефлуномид подвергается метаболизму в стенке кишечника, печени, плазме крови с образованием активного метаболита мононитриламида или А771726, который обусловливает следующие ***механизмы действия:***

- угнетение активности дигидрооротатдегидрогеназы, что нарушает синтез пиримидиновых нуклеотидов и далее синтез ДНК и РНК в поздней фазе G1 клеточного цикла, в том числе в активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, В-лимфоцитах, моноцитах; в итоге активность этих клеток снижается;
- угнетение аутоантителообразования и снижение синтеза провоспалительных цитокинов (γ-интерферона, фактора некроза опухоли-α, ИЛ-1,6, провоспалительных простагландинов).

Возможности применения лефлуномида в лечении системного васкулита изучены недостаточно. Имеются единичные сообщения (Gross W. L., 1999) об успешном применении лефлуномида в лечении больных гранулематозом Вегенера. В рекомендациях EULAR (2009) по ведению больных системным васкулитом рекомендуется применение лефлуномида в комбинации с низкими дозами глюкокортикостероидов в период поддержания ремиссии при системном васкулите.

А. А. Баранов (2009) указывает, что лефлуномид в дозе 40 мг в сутки в сочетании с преднизолоном 10 мг в сутки может назначаться для поддержания ремиссии у больного гранулематозом Вегенера при непереносимости или неэффективности азатиоприна или метотрексата.

https://t.me/medknigi

Формы выпуска лефлуномида (арава) — таблетки по 10, 20, 100 мг.

Побочные эффекты лефлуномида описаны подробно в главе «Лечение ревматоидного артрита». Наиболее значимые из них: диспепсические расстройства (тошнота, рвота, боли в эпигастрии, анорексия); потеря веса; нарушение функции печени; головная боль, астения, парестезии, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; кожные сыпи; зуд. При развитии тяжелых побочных реакций лефлуномид отменяют и назначают внутрь холестирамин по 8,0 г 3 раза в день в течение 11 суток или активированный уголь 50 г 4 раза в день в течение 11 суток, что способствует удалению лефлуномида из организма.

Лечение азатиоприном

Азатиоприн — структурный аналог (антиметаболит) аденина, гипоксантина и гуанина, которые входят в состав ДНК и РНК; в организме метаболизируется до меркаптопурина, нарушает синтез нуклеотидов и пролиферацию тканей, в итоге реализуются следующие аспекты действия при системных васкулитах:

- ингибирование образования В-лимфоцитов и продукции аутоантител;
- подавление образования Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и продукции провоспалительных цитокинов и простагландинов (противовоспалительный эффект).

Показания для применения азатиоприна при системном васкулите: достижение ремиссии при рефрактерном течении гигантоклеточного артериита и неспецифического аортоартериита Такаясу (преимущественно в случае непереносимости метотрексата или циклофосфамида), а также лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов (микроскопический васкулит, гранулематоз Вегенера, синдром Чарджа-Стросса) в стадии ремиссии, особенно при поражении почек (меньше нарушает функцию почек по сравнению с метотрексатом).

В ходе лечения азатиоприном могут возникать *побочные эффекты*: лейкопения, тромбоцитопения, анемия, в том числе гемолитическая и мегалобластоподобная; тошнота, рвота, холестатический гепатит, панкреатит, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции; предрасположенность к инфекционно-воспалительным заболеваниям. Однако следует отметить, что побочные эффекты азатиоприна развиваются значительно реже, чем при лечении циклофосфамидом и метотрексатом.

Формы выпуска: азатиоприн в таблетках по 50 мг; имуран (азатиоприн) в таблетках по 25 и 50 мг.

Азатиоприн назначается в оптимальной дозе 1–3 мг/кг/сут, поддерживающая доза — 50 мг в сутки.

В первые 2 месяца лечения азатиоприном исследование общего анализа крови с определением количества тромбоцитов проводится 1 раз в 2 недели, в дальнейшем — 1 раз в 6–8 недель.

Лечение азатиоприном проводится на фоне лечения глюкокортикоидами (чаще) или как монотерапия.

Микофенолата мофетил

Микофенолата мофетил — эфир микофеноловой кислоты, нарушает синтез гуазиновых нуклеотидов, угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, угнетает продукцию аутоантител и синтез провоспалительных цитокинов, в итоге подавляет иммуновоспалительный процесс.

В настоящее время микофенолата мофетил применяют для лечения больных системным васкулитом, рефрактерным к лечению другими препаратами, и при лечении обострений.

Микофенолата мофетил выпускается в виде препарата *селлсепт* в капсулах по 250 мг, в таблетках по 500 мг, во флаконах, содержащих препарат в виде лиофилизированного порошка для инфузий по 500 мг.

Применяется при системных васкулитах в суточной дозе 2 г.

Возможные побочные эффекты: панцитопения, некроз почечных канальцев с гематурией, альбуминурией; нарушение сердечного ритма, снижение артериального давления; язвенный стоматит, гингивит, тошнота, рвота, боли в животе, нарушение сна, депрессия; гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия; алопеция, кожные сыпи, артралгии.

Циклоспорин А

Циклоспорин А — циклический полипептид, в организме превращается в активное соединение, блокирует быструю активацию Т-лимфоцитов и подавляет синтез провоспалительных цитокинов. При системных васкулитах проявляет противовоспалительный эффект и подавляет аутоиммунные реакции.

В настоящее время назначение циклоспорина А рекомендуется при системных васкулитах, в основном по следующим *показаниям*:

- синдром Бехчета с тяжелым поражением глаз, активным увеитом, значительным снижением зрения;

https://t.me/medknigi

- поддержание ремиссии при гранулематозе Вегенера при неэффективности других видов терапии.

Циклоспорин выпускается в виде препаратов ***неорал*** в капсулах по 10, 25, 50 и 100 мг; ***вероциклоспорин*** в капсулах по 10, 25, 50, 100 мг; ***оргаспорин*** в капсулах по 25, 50, 100 мг; ***циклоспорин*** в капсулах по 25, 50, 100 мг; ***сандиммун*** — концентрат для инфузий (50 и 250 мг/мл).

Циклоспорин назначается в дозе 2,5 мг/кг в день в течение 6–9 месяцев.

Подробно о побочных эффектах циклоспорина и противопоказаниях к его назначению см. в главе «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь еще раз отметим, что циклоспорин обладает нефротоксическим действием, поэтому необходимо производить общий анализ мочи и определение креатинина в сыворотке крови каждые 2 месяца в течение всего периода проведения лечения.

Внутривенный иммуноглобулин

Внутривенный иммуноглобулин — препарат, полученный от большого количества доноров, содержащий преимущественно иммуноглобулины класса G. *Механизм действия* при системном васкулите:

- модулирующее влияние на супрессорную и хелперную активность Т-лимфоцитов;
- подавление синтеза аутоантител, в том числе АНЦА;
- подавление продукции провоспалительных цитокинов, простагландинов.

В литературе имеются сообщения о положительном эффекте внутривенного введения иммуноглобулина при АНЦА-ассоциированных васкулитах (C. Richter и соавт., 1994; D. Jayne и соавт., 1991; P. Iuso и соавт., 1992).

Показаниями к назначению внутривенно иммуноглобулина при системных васкулитах являются:

- АНЦА-ассоциированные системные васкулиты (микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера, синдром Чарджа-Стросса) при отсутствии эффекта от других методов лечения;
- болезнь Кавасаки.

Препараты иммуноглобулина для внутривенного введения:

- *иммуноглобулин нормальный человеческий* для внутривенного введения — 5% раствор во флаконах по 10, 25 и 50 мл;
- *интраглобин* — 5% растор по 50 и 100 мл во флаконе, 5% раствор в ампулах по 10 и 20 мл;
- *октагам* — 5% раствор во флаконах по 20, 50, 100 и 200 мл;
- *эндобулин* — порошок лиофилизированный для инфузий во флаконах по 500, 1000, 2500, 5000, 7500 и 10000 мг;
- *пентаглобин* — 5% раствор в ампулах по 10 и 20 мл, во флаконах по 50 и 100 мл.

Препараты иммуноглобулина вводятся внутривенно капельно в суточной дозе от 0,4 до 2 мг/кг в течение 4–5 дней, скорость введения не более 20 капель в минуту, температура раствора должна соответствовать температуре тела.

Возможные **побочные эффекты**: гриппоподобный синдром, при превышении рекомендуемых доз возможно нарушение функции почек, развитие гемолитической анемии, ДВС-синдрома, головные боли, тошнота, рвота.

Биологические препараты

Биологические препараты (биологические агенты) — лекарственные средства, производимые с использованием биотехнологий и осуществляющие целенаправленное блокирование ключевых моментов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам и другим биологически активным молекулам (Д. Е. Каратеев, 2007).

В настоящее время из биологических препаратов для лечения васкулитов применяют главным образом инфликсимаб (химерные антитела к фактору некроза опухоли-α), ритуксимаб — мабтера (химерные моноклональные антитела против CD20 рецепторов В-лимфоцитов), этанерцепт (антитела к растворимому рецептору фактора некроза опухоли).

Указанные препараты используют преимущественно при рефрактерных формах системных васкулитов, в частности, лечение ритуксимабом (**табл. 78.21**) позволяет добиться ремиссии почти у 90% больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами и эссенциальным криоглобулинемическим васкулитом. В литературе сообщается об эффективности лечения этанерцептом синдрома Чарджа-Стросса, микроскопического полиангиита, гранулематоза Вегенера.

Методики лечения биологическими препаратами, побочные эффекты, противопоказания см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Антиагреганты

Антиагреганты ингибируют агрегацию тромбоцитов, значительно улучшают микроциркуляцию органов и тканей и поэтому обычно включаются в комплексную терапию больных системным васкулитом.

https://t.me/medknigi

Таблица 78.21. Европейские рекомендации по применению ритуксимаба при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах (Guerry и соавт., 2011)

Рекомендации *(уровень доказательности)**
1. Показания для назначения РТМ при АНЦА-СВ
1.1. Эффективность РТМ для индукции ремиссии АНЦА- СВ у больных, ранее не получавших лечение, сопоставима с ЦФ. РТМ может быть предпочтителен в случаях, когда нежелательно назначение ЦФ *(1В)*
1.2. РТМ эффективен при рефрактерном и/ или рецидивирующем течении АНЦА- СВ. Может быть рекомендован при отсутствии ответа на стандартное лечение *(1В)*
1.3.1. РТМ эффективен при рефрактерном течении локальной формы гранулематоза с полиангиитом (Вегенера). Можно рекомендовать при отсутствии ответа на стандартное лечение *(2В)*
1.3.2. В педиатрической практике у больных АНЦА- СВ назначение РТМ следует рассматривать при рефрактерности к стандартной терапии глюкокортикоидами (ГК) и ЦФ, при рецидивирующем течении с высокой кумулятивной дозой ГК и/или ЦФ *(4)*
1.3.3. Эффективность РТМ при рефрактерном/ рецидивирующем синдроме Чарджа- Стросса сходна с эффективностью при других АНЦА- СВ. Назначение РТМ может рассматриваться при отсутствии ответа на стандартное лечение *(4)*
2. Оптимальный режим дозирования РТМ
2.1. Сходную эффективность для индукции ремиссии АНЦА- СВ проявляют оба часто используемых режима введения РТМ: 375 мг/м² в неделю в течение 4 недель или 1 000 мг дважды с интервалом в 2 недели Сравнительных исследований не проводилось, могут быть рекомендованы оба режима введения РТМ *(4)*
3. Эффективность лечения РТМ при АНЦА-СВ
3.1. Общая эффективность РТМ при рефрактерном АНЦА- СВ может превышать другие альтернативные методы лечения. У больных с впервые диагностированным АНЦА- СВ недостаточно данных об отдаленных результатах лечения РТМ, в отличие от стандартной терапии После лечения РТМ возможно развитие рецидива АНЦА- СВ, пациенты должны находиться под наблюдением *(4)*
3.2. Надежные предикторы развития рецидива АНЦА- СВ не установлены *(3)*
3.3. Повторное введение РТМ рекомендовано при развитии рецидива АНЦА- СВ после ремиссии, индуцированной РТМ. Для снижения риска рецидива можно рассматривать превентивное повторное назначение РТМ *(4)*
4. Сопутствующая терапия при назначении РТМ
4.1. Не рекомендовано рутинное сочетание ЦФ и РТМ. Назначение ЦФ можно рассматривать при тяжелом течении АНЦА- СВ (таком, как быстропрогрессирующий гломерулонефрит) для ускорения эффекта от лечения *(4)*
4.2. Имеющиеся данные не позволяют делать выводы относительно назначения других иммунодепрессивных препаратов в сочетании с РТМ *(-)*
4.3. Высокие дозы ГК внутривенно или per os могут быть назначены при проведении первого курса РТМ для ускорения эффекта от лечения *(4)*
5. Безопасность лечения РТМ
5.1. Отсутствуют убедительные доказательства увеличения частоты тяжелых инфекционных осложнений при назначении РТМ больным АНЦА- СВ. Другие нежелательные явления встречаются с той же частотой, что и при использовании других схем лечения АНЦА- СВ *(4)*
5.2. Рекомендовано проведение вакцинации по крайней мере за месяц до первой инфузии РТМ *(3)*
6. Перспективы изучения РТМ при АНЦА-СВ
6.1. Необходимо проведение дальнейших исследований: экономических аспектов лечения РТМ; изучения роли РТМ в поддержании ремиссии АНЦА- СВ; возможности отмены ГК; отдаленной безопасности лечения РТМ; изучения случаев АНЦА- СВ, рефрактерных к РТМ; показаний для назначения РТМ при других СВ *(-)*

* *Уровень доказательности:* 1А – согласно результатам мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований; 1В – по крайней мере одного рандомизированного контролируемого исследования; 2А – по крайней мере одного контролируемого исследования без рандомизации; 2В – по крайней мере одного экспериментального исследования; 3 – по данным описательных исследований, таких как сравнительные, корреляционные или отдельные наблюдения; 4 – по мнению компетентных экспертов.

https://t.me/medknigi

Наиболее часто применяемые антиагреганты — аспирин, тиклопидин, клопидогрель, пентоксифиллин.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) — в небольших дозах (1—2 мг/кг/сут, а по некоторым данным, даже в дозе 30—50 мг/сут) подавляет образование в тромбоцитах тромбоксана А2 и, следовательно, нарушает агрегацию тромбоцитов. Антитромбоцитарное антиагрегационное действие аспирина развивается через 20—30 минут после приема препарата внутрь и сохраняется на протяжении всего жизненного цикла тромбоцитов (7—10 суток). Однако аспирин не влияет на адгезию (прилипание) тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке.

В комплексной терапии системных васкулитов применяется 1 раз в день, обычно вечером, в дозе 75—150 мг (некоторые рекомендуют дозу 80—100 мг/сут), наиболее часто при болезни Кавасаки (для профилактики тромбоза коронарных артерий), при неспецифическом аортоартериите Такаясу, гигантоклеточном артериите и облитерирующем тромбангиите.

При лечении аспирином следует помнить о его возможных побочных эффектах (об этом подробно см. в главе «Лечение ревматоидного артрита»).

Клопидогрель — селективно и необратимо угнетает связывание АДФ с рецепторами тромбоцитов, уменьшает количество функционирующих АДФ-рецепторов тромбоцитов, блокирует тромбоцитарные рецепторы GP IIb/IIIa, в итоге ингибируется агрегация тромбоцитов. Снижение способности тромбоцитов к агрегации необратимое, антиагрегационный эффект сохраняется на протяжении всего жизненного цикла тромбоцитов, максимальный клинический эффект — через 4—7 суток постоянного приема препарата.

Клопидогрель (зилт, плавикс) выпускается в таблетках по 75 мг и при системных васкулитах принимается внутрь по 1 таблетке 1 раз в день.

Особенно показан клопидогрель при неспецифическом аортоартериите, гигантоклеточном артериите, облитерирующем тромбангиите.

При лечении клопидогрелем возможны побочные эффекты: диспепсические явления, редко диарея, кожные высыпания. Переносимость клопидогреля в целом удовлетворительная, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны он вызывает значительно реже по сравнению с аспирином.

Тиклопидин — производное пиридина, блокирует гликопротеиновые рецепторы мембраны тромбоцитов, их взаимодействие с АДФ и связывание с фибриногеном, подавляет агрегацию тромбоцитов, способен усилить дезагрегацию уже сформировавшегося тромбоцитарного тромба, а также снизить адгезию тромбоцитов к стенке сосуда. Антиагрегантный эффект наступает через 24—48 часов после приема препарата.

Типлопидин (тиклид, тикло, тагрен) выпускается в таблетках по 250 мг и в комплексной терапии системных васкулитов принимается внутрь по 250 мг 2 раза в день после еды.

Надо отметить, что тиклопидин применяется не очень широко, возможно, в связи со способностью вызывать тромбоцитопению и нейтропению (правда, это бывает редко, у 2,4% больных). Другие возможные побочные эффекты: диспепсические расстройства, диарея, нарушение функции печени, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны.

Дипиридамол — ингибирует фосфодиэстеразу и повышает концентрацию в тромбоцитах циклического аденозинмонофосфата, обладающего антиагрегантным действием; одновременно стимулирует высвобождение простациклина эндотелиальными клетками, угнетает синтез тромбоксана.

Выпускается в виде препаратов *курантил* — в таблетках и драже по 75 мг, *персантин* — в драже и таблетках по 25 и 75 мг. Назначается при системных васкулитах, в первую очередь при облитерирующих поражениях нижних конечностей (облитерирующий тромбангиит Бюргера), за 1 час до еды по 75 мг 3 раза в день в течение 2—3 месяцев; при системных васкулитах с поражением почек (гломерулонефрит, нефротический синдром) — в составе комплексной терапии.

Е. Л. Насонов и соавт. (1999) рекомендуют применение дипиридамола в дозе 5 мг/кг/сут при стенозе коронарных артерий при болезни Кавасаки.

Дипиридамол может вызывать побочные реакции: головные боли, тошноту, головокружение, покраснение лица, синдром «коронарного обкрадывания» при ишемической болезни сердца, артериальную гипотензию, кожные сыпи.

Пентоксифиллин — производное ксантина, ингибирует фосфодиэстеразу, повышает содержание в тромбоцитах циклического аденозинмонофосфата, снижает концентрацию в тромбоцитах внутриклеточного кальция, блокирует аденозиновые рецепторы тромбоцитов. Все эти эффекты обусловливают торможение агрегации тромбоцитов, улучшают реологию крови и состояние системы микроциркуляции. Установлена способность пентоксифиллина нейтрализовать фактор некроза опухоли-α и другие провоспалительные цитокины, известно также его сосудорасширяющее действие.

Пентоксифиллин выпускается в виде препаратов *трентал* (таблетки по 100 мг, ампулы по 5 мл 2% раствора для внутривенных инъекций), *агапурин* (таблетки ретард по 400 и 600 мг, драже 100 мг, ампулы 2% раствора по 5 мл); *пентоксифиллин* (таблетки 100 мг; таблетки ретард 400 мг, ампулы по 5 мл 2% раствора).

Применяется при системных васкулитах преимущественно внутрь в суточной дозе вначале 800–1200 мг (по 400 мг 2–3 раза в день), через 1–2 недели переходят на поддерживающую дозу 200 мг 3 раза в день в течение 1–3 месяцев. Ю. И. Гринштейн (2001) рекомендует пероральный прием в дозе 1000–1200 мг в сутки (по 400 мг 3 раза в день) в течение 1–3 месяцев.

В российском национальном руководстве «Ревматология» (2008) пентоксифиллин рекомендуется применять при системных васкулитах, особенно при вазоспастическом и ишемическом синдроме, поражениях кожи и почек.

При лечении пентоксифиллином возможны побочные эффекты: тахикардия, аритмия, усиление приступов стенокардии у больных с ИБС, снижение артериального давления, гриппоподобные симптомы, сухость во рту, тошнота, снижение аппетита, развитие холестатического гепатита, лейкопения, тромбоцитопения.

Не следует назначать пентоксифиллин в остром периоде инфаркта миокарда, при выраженном атеросклерозе, кровоизлиянии в мозг или сетчатку глаза, гиперчувствительности к ксантинам (в том числе кофеину), обострении ИБС.

Гепарины

Нефракционированный гепарин — прямой антикоагулянт, представляющий собой гетерогенную смесь веществ с молекулярной массой от 5000 до 40 000 дальтон, получен из легких крупного рогатого скота (средняя молекулярная масса коммерческого препарата 12 000–16 000 дальтон). Гепарин потенцирует действие первичного антикоагулянта антитромбина III (ATIII) и ингибирует активированные факторы свертывания крови XIIa, XIa, Xa, IXa. Основой антикоагуляционного эффекта гепарина является образование тройных комплексов (IIa+ATIII+НФГ и Xa+ATIII+НФГ).

Таким образом, в комбинации с антитромбином III гепарин инактивирует тромбин (фактор свертывания IIa) и факторы свертывания IXa, Xa, XIa и XIIa, что препятствует превращению фибриногена в фибрин.

Гепарин образует также комплекс с тромбоцитарным фактором 4, к этому комплексу могут вырабатываться антитела с последующим развитием тромбоцитопении на 5–20-й день лечения гепарином.

Гепарин метаболизируется печенью, выводится почками. Основные методы введения гепарина: внутривенно инфузионно непрерывно (с помощью инфузомата), внутривенно болюсно, подкожно. При инфузионном непрерывном введении эффект наступает сразу, поддерживается постоянно, но быстро угасает при прекращении введения или уменьшении скорости инфузии. При болюсном введении гепарина действие его продолжается 4–5 часов, после подкожного введения действие наступает через 40–60 минут и продолжается 8–12 часов.

Кроме того, гепарин обладает противовоспалительным и антикомплементарным действием.

Все вышеуказанные свойства гепарина явились основанием для применения его в комплексной терапии системных васкулитов.

Наиболее часто его применяют у больных с облитерирующим тромбангиитом с учетом высокой частоты венозных тромбозов при этом васкулите. Кроме того, гепарин считается базисным препаратом для лечения геморрагического васкулита Шенлейна-Геноха в связи со способностью подавлять образование иммунных комплексов и иммуновоспалительный процесс.

Суточная доза гепарина составляет 15 000–20 000 ЕД подкожно (по 5000 ЕД под кожу живота 3 раза в сутки) в течение 2 недель при кожной пурпуре и не менее 4–6 недель при развитии гломерулонефрита.

Е. Л. Насонов и соавт. (1999) указывают, что при геморрагическом васкулите при низком уровне антитромбина III гепарин назначают в сочетании со свежезамороженной плазмой. Наряду с этим в последние годы формируется точка зрения, согласно которой «коррекция гемостаза, ранее считавшаяся первоочередной задачей в лечении геморрагического васкулита, в настоящее время рассматривается лишь в качестве вспомогательного метода терапии, перспективы которого оценивают скептически» (С. В. Гуляев, О. Г. Кривошеев — в Российском национальном руководстве «Нефрология», 2009).

Лечение гепарином проводится под контролем АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени), которое должно увеличиваться в 1,5–2 раза по сравнению с исходным. При стабильной дозе гепарина и терапевтических показателях АЧТВ в двух измерениях подряд дальнейший контроль осуществляют каждые 24 ч.

Через 7 дней лечения гепарином необходимо проверить содержание тромбоцитов в перифери-

https://t.me/medknigi

ческой крови. При снижении числа тромбоцитов менее 100 000/мм^3 (или более чем в 2 раза после начала гепаринотерапии) гепарин отменяют.

Возможные *побочные эффекты* при лечении гепарином:

- ранняя (вследствие прямого воздействия гепарина на тромбоциты, на 2–3 день лечения) и поздняя (аутоиммунная, на 7–12 сутки) тромбоцитопения;
- головная боль, головокружение, тошнота, снижение аппетита, диарея, гиперкалиемия, лихорадка, кожные сыпи, бронхоспазм (указанные побочные эффекты обычно наблюдаются редко). Следует помнить, что длительное лечение гепарином способствует развитию остеопороза.

Низкомолекулярные гепарины — это деполимеризованные фрагменты гепарина с молекулярной массой 2000–9000 дальтон. Вследствие более короткой цепи низкомолекулярные гепарины не могут надежно образовать комплекс (IIa+ATIII+НМГ) и блокируют преимущественно фактор Ха, имеющий значение на ранних стадиях тромбообразования. Таким образом, низкомолекулярные гепарины обеспечивают антитромботический эффект и практически не связываются с тромбином. По сравнению с нефракционированным гепарином, низкомолекулярные гепарины обладают рядом *преимуществ*:

- большая биодоступность при подкожном введении;
- высокая антитромботическая активность при низком риске кровотечений;
- отсутствие существенного влияния на уровень ATIII;
- пролонгированное действие с возможностью введения подкожно 1–2 раза в сутки;
- редкое возникновение тромбоцитопении;
- эффективность применения в фиксированных дозах, отсутствие необходимости подбора дозы по данным лабораторного мониторинга гемостаза;
- возможность применения в обычных рекомендуемых дозах даже без лабораторного контроля.

Исследование системы гемостаза перед назначением лечения низкомолекулярными гепаринами целесообразно.

Ю. И. Гринштейн (2001) приводит следующие *показания* к назначению низкомолекулярных гепаринов при системных васкулитах:

- профилактика и лечение тромбозов глубоких вен;
- как альтернатива традиционному лечению нефракционированным гепарином при геморрагическом васкулите;
- вторичный антифосфолипидный синдром, сопутствующий тяжелым системным некротизирующим васкулитам;
- вторичные васкулитные нефропатии;
- васкулитные коронариты.

Препараты низкомолекулярных гепаринов:

- *фрагмин* (далтепарин) — раствор для инъекций 2500 МЕ/шприц 0,2 мл; 5000 МЕ/шприц 0,2 мл и 10 000 МЕ ампула 1 мл. Применяется подкожно по 100–120 МЕ/кг 2 раза в сутки;
- *надропарин* (фраксипарин) — раствор для инъекций 2850 МЕ/шприц 0,3 мл, 5700 МЕ/шприц 0,6 мл; 9500 МЕ/шприц 1 мл. Применяется подкожно по 100 МЕ-225 МЕ/кг 2 раза в сутки;
- *клексан* (эноксапарин) — раствор для инъекций 20 мг/шприц 0,2 мл; 40 мг/шприц 0,4 мл; 80 мг/шприц 0,8 мл; 100 мг/шприц 1 мл. Применяется подкожно по 20 мг (0,2 мл) 1 раз в сутки.

Побочные эффекты при лечении низкомолекулярными гепаринами близки к побочным эффектам нефракционированного гепарина, однако тромбоцитопения бывает очень редко. В целом переносимость низкомолекулярных гепаринов удовлетворительная.

Противопоказаниями к лечению низкомолекулярными гепаринами являются:

- тромбэндокардиты (опасность мобилизации тромба);
- кровотечения или склонность к кровотечениям;
- внутримозговые кровоизлияния.

Производные простагландина E_1

Производные простагландина E_1 могут применяться в лечении системных васкулитов в связи со следующими особенностями *механизма действия*:

- улучшение кровотока и оксигенизации тканей за счет вазодилатации;
- снижение агрегации тромбоцитов и улучшение состояния системы микроциркуляции;
- защитное влияние на эндотелий;
- активирование фибринолиза.

В клинической практике получил распространение препарат простагландина E_1 вазопростан (альпростадил), он активно ингибирует агрегацию тромбоцитов, улучшает кровоснабжение тканей, способствует обратимому развитию трофических язв.

Чаще всего вазопростан применяется для лечения облитерирующего тромбангиита Бюргера при окклюзирующих поражениях сосудов нижних конечностей.

https://t.me/medknigi

Препараты простагландина E_1:
- *алпростан* — выпускается в виде концентрата для внутривенных инфузий по 100 мкг в ампуле;
- *вазопростан* — выпускается в виде концентрата для внутривенных инфузий по 20 мкг в ампуле.

Алпростан вводится внутривенно капельно (в течение не менее 2 часов) в дозе 50—200 мкг 1 раз в день или по 50—100 мкг 2 раза в день в течение 2—4 недель.

Вазопростан вводится внутривенно капельно (в течение 2 часов) по 40 мкг 2 раза в день или 60 мкг 1 раз в день (в течение 3 часов), продолжительность курса лечения 2—4 недели.

Возможные побочные эффекты препаратов: головная боль, головокружение, снижение артериального давления, тахикардия, тошнота, рвота, диарея.

Плазмаферез в комплексной терапии системных васкулитов

Плазмаферез — удаление плазмы больного с возвратом форменных элементов крови и замещением удаленной плазмы донорской плазмой (обычно свежезамороженной), альбумином, кровезамещающими жидкостями.

Разновидностью плазмафереза является *каскадная плазмофильтрация* — последовательное разделение крови при помощи специальных фильтров на плазму и эритроциты, а затем разделение плазмы на две фракции. Одну из фракций (содержащую альбумин) возвращают вместе с эритроцитами больному, а вторую, содержащую глобулины, в том числе и аутоантитела, удаляют.

Механизм положительного терапевтического действия плазмафереза при системном васкулите заключается в удалении с плазмой больного аутоантител, иммунных комплексов, медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов (в том числе фактора некроза опухоли-α) и простагландинов. Таким образом, плазмаферез оказывает иммуномодулирующее действие и подавляет иммуновоспалительный процесс.

Ю. И. Гринштейн (2001) приводит следующие **показания к применению плазмафереза** при системных васкулитах:
- иммунокомплексные системные васкулиты (геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха, гиперсенситивный васкулит, эссенциальный криоглобулинемический васкулит в фазе обострения);
- острое и подострое течение системных васкулитов (прежде всего АНЦА-ассоциированных) с клиникой быстропрогрессирующего гломерулонефрита;
- системные васкулиты, протекающие с клиникой антифосфолипидного синдрома;
- системные васкулиты, протекающие с ДВС-синдромом.

Согласно национальному руководству России «Ревматология» (2008), основное показание для плазмафереза — комбинированная терапия прогрессирующего течения системного васкулита с развитием быстропрогрессирующего гломерулонефрита (уровень креатинина в сыворотке крови >500 мкмоль/л), а также тяжелого васкулита, включая диффузные альвеолярные геморрагии.

Рекомендации по применению плазмафереза при системных васкулитах сформулированы Е. Л. Насоновым и соавт. (1999) следующим образом:
- следует удалять не менее 40 мл/кг в сутки плазмы 3 раза в неделю в течение 3 недель или 60 мл/кг/сутки в течение 6 дней;
- во всех случаях, за исключением тромботической тромбоцитопенической пурпуры, для замещения потери жидкости следует использовать 4—5% раствор альбумина;
- следует сочетать плазмаферез с интенсивной глюкокортикостероидной и цитостатической терапией; в день проведения процедуры плазмафереза прием глюкокортикостероидов и цитостатиков следует осуществлять после нее.

Е. Н. Семенкова (2001) указывает, что наиболее эффективно сочетание плазмафереза с пульс-терапией глюкокортикостероидами и циклофосфаном.

Лечение частных форм системных васкулитов

Лечение геморрагического васкулита

Лечение геморрагического васкулита должно быть комплексным и строго индивидуальным.

Режим больного

В остром периоде заболевания необходимо соблюдать постельный режим до стойкого исчезновения геморрагических высыпаний, через 10—14 дней после последних высыпаний на коже режим расширяют. Соблюдение постельного режима может привести к значительному уменьшению кожного геморрагического синдрома (а при легком течении — даже к полному его исчезновению) и органных поражений. Напротив,

при нарушении постельного режима возможны повторные кожные геморрагические высыпания («ортостатическая пурпура»). Особенно важно соблюдение постельного режима при наличии почечной патологии (гломерулонефрита — IgA-обусловленной нефропатии с микро- или макрогематурией, протеинурией, цилиндрурией). В среднем длительность постельного режима составляет 3–4 недели при выраженной клинической картине геморрагического васкулита.

Диета

Рекомендуется гипоаллергенная диета для предупреждения дополнительной сенсибилизации больного и усугубления проявлений геморрагического васкулита. Необходимо исключить из питания экстрактивные вещества, яйца, шоколад, какао, кофе, цитрусовые фрукты (апельсины, мандарины), клубнику, землянику, красные яблоки, сдобные изделия, пирожные, мороженое, продукты промышленного консервирования, а также индивидуально непереносимые продукты.

При абдоминальной форме заболевания показана диета химически и механически щадящая № 1б (по Певзнеру) (в современной номенклатуре диет — щадящая диета); при развитии гломерулонефрита назначается диета без добавления соли в блюда, с ограничением белка. По мере улучшения состояния и при положительной динамике общего анализа мочи соль добавляют в готовые блюда 0,5 г в сутки, через 1,5–2 мес. — 3,0–4,0 г в сутки.

Антиагрегантная терапия

Антиагрегантная терапия уменьшает агрегацию тромбоцитов и значительно улучшает систему микроциркуляции. Г. А. Суханова и С. А. Васильев (2009) предлагают применять антиагреганты в следующих дозах:

- *дипиридамол* внутрь натощак или за 1 час до еды по 150 мг 2–3 раза в сутки, или
- *клопидогрель* внутрь 75 мг 1 раз в сутки, или
- *пентоксифиллин* внутрь в суточной дозе 800 мг (в 2–3 приема).

Аспирин в качестве антиагреганта в лечении геморрагического васкулита менее целесообразен в связи с его возможностью увеличивать риск эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и кишечника.

Лечение антиагрегантами можно проводить при любом клиническом варианте геморрагического васкулита. Обычно продолжительность лечения антиагрегантами не менее 3–4 недель, но при развитии гломерулонефрита — около 4–6 месяцев, а при сохранении микрогематурии и протеинурии — еще дольше.

Лечение гепарином

Лечение гепарином традиционно считалось компонентом базисной терапии геморрагического васкулита. Это объяснялось не только способностью гепарина снижать коагулирующую активность крови и улучшать микроциркуляцию, но одновременно и способностью угнетать активацию всей системы комплемента по классическому пути. Ингибирование системы комплемента уменьшает его прямое цитотоксическое действие на эндотелий сосудов, уменьшает иммуновоспалительный процесс в сосудах.

Лечение гепарином рекомендуется прежде всего при кожно-суставных формах, а также при абдоминальном синдроме и гломерулонефрите. Нефракционированный гепарин обычно вводят подкожно или внутривенно.

А. В. Мазуров и соавт. (2005) считают необходимым применять гепарин при всех формах заболевания в суточной дозе 300–400 ЕД/кг под кожу живота (доза распределяется на 4 инъекции). Более оптимальна внутривенная постоянная инфузия гепарина с помощью инфузомата по 1000 ЕД в час.

Лечение гепарином проводят под лабораторным и клиническим контролем. Доза гепарина может считаться достаточной, если АЧТВ увеличивается в 1,5–2 раза по сравнению с исходным показателем (т. е. достигает обычно величины 45–75 с). Клиническими показаниями к снижению дозы гепарина или даже к его отмене являются обширные кровоизлияния в месте инъекций, а лабораторным критерием необходимости снижения дозы гепарина является увеличение АЧТВ более чем в 2 раза.

Длительность применения гепарина при геморрагическом васкулите зависит от клинической формы болезни, переносимости лечения, дозы гепарина (меньшие суточные дозы можно применять дольше). В среднем длительность лечения гепарином колеблется от 7 до 20 дней, а при гломерулонефрите — не менее 4–6 недель. Снижают дозу гепарина постепенно: по 100 ЕД/кг/сут через 2–3 дня, при дозе 100–160 ЕД/кг/сут возможна полная отмена. В ходе лечения гепарином, особенно при развитии гломерулонефрита, целесообразно проверить активность антитромбина III и при низких показателях его в крови целесообразно применять внутривенно свежезамороженную плазму. О побочных эффектах гепарина — см. выше.

https://t.me/medknigi

В последние годы предпочтение отдают низкомолекулярным гепаринам, которые не менее эффективны, чем нефракционированный гепарин, и обладают определенными преимуществами по сравнению с ним (см. выше).

Наиболее часто применяют низкомолекулярный гепарин эноксапарин натрия (клексан) подкожно по 20 мг (0,2 мл) 1 раз в день; можно применять также далтепарин натрия (фрагмин) подкожно по 100–120 МЕ/кг 2 раза в сутки (максимальная доза 10 000 МЕ за 12 часов); надропарин кальция (фраксипарин) подкожно по 100–225 МЕ/кг 2 раза в сутки.

Вместе с тем, как отмечают С. В. Гуляев и О. Г. Кривошеева (2009), «коррекция нарушений гемостаза, ранее считавшаяся первоочередной задачей в лечении геморрагического васкулита, в настоящее время рассматривается лишь в качестве вспомогательного метода, перспективы которого оцениваются критически». В клинических рекомендациях «Ревматология» (2010) гепарин не включен в комплекс лечебных мероприятий при геморрагическом васкулите.

Лечение глюкокортикостероидными препаратами

Как было указано выше, глюкокортикостероиды оказывают мощное противовоспалительное и иммунодепрессантное действие, что является обоснованием их применения при геморрагическом васкулите. Однако назначение глюкокортикостероидных препаратов должно производиться по строгим показаниям.

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008), в клинических рекомендациях Ассоциации ревматологов России «Ревматология» (2010) показанием к назначению глюкокортикостероидов при геморрагическом васкулите считаются тяжелые формы геморрагического васкулита с поражением желудочно-кишечного тракта, легких (кровохаркание) и почек.

Н. Л. Козловская (2008) считает, что при геморрагическом васкулите глюкокортикоиды показаны также при тяжелом поражении кожи. Однако следует отметить, что в последние годы не все исследователи согласны с назначением глюкокортикостероидов при кожной пурпуре, потому что длительное лечение глюкокортикостероидными препаратами приводит к значительным побочным эффектам. Наряду с этим следует отметить, что лечение глюкокортикостероидами тяжелых кожных высыпаний, особенно рецидивирующих, дает несомненный положительный эффект.

При тяжелом течении кожных проявлений суточные дозы глюкокортикостероидной терапии окончательно не установлены. Однако многие считают, что при тяжело протекающей кожной пурпуре можно давать преднизолон в первоначальной дозе 0,5–1 мг/кг с последующим снижением суточной дозы на 5 мг в неделю после наступления значительного улучшения.

При поражении желудочно-кишечного тракта, сопровождающемся интенсивным болевым синдромом, рекомендуют вводить преднизолон внутривенно капельно по 300–500 мг/сут в течение 3 дней подряд с последующим переходом на прием внутрь по 0,5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 2–3 недель, затем дозу снижают по 5 мг каждые 3 суток до полной отмены (С. В. Гуляев, О. Г. Кривошеев — в национальном руководстве России «Нефрология», 2009). С. В. Гуляев и О. Г. Кривошеев подчеркивают, что желудочно-кишечное кровотечение (если оно обусловлено васкулитом, а не другими причинами) не является препятствием для назначения глюкокортикоидов внутрь, так как другие методы терапии при выраженной абдоминальной форме геморрагического васкулита малоэффективны.

О побочных эффектах системной глюкокортикоидной терапии см. в главе «Лечение ревматоидного артрита». При усугублении диспепсических явлений в ходе лечения глюкокортикостероидами можно назначить ингибиторы протонной помпы (например, омепразол 20 мг 1 раз в день).

Применение преднизолона при поражении почек см. ниже в разделе «Лечение гломерулонефрита».

Лечение цитостатиками

Как правило, цитостатики (обычно циклофосфамид) прежде всего применяют вместе с глюкокортикоидами при тяжелом течении гломерулонефрита (см. ниже).

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

Нестероидные противовоспалительные препараты применяются при кожно-суставной форме геморрагического васкулита с выраженными болями в суставах. Предпочтение отдается препаратам, блокирующим преимущественно ЦОГ-2 в связи с их значительно меньшим повреждающим влиянием на желудочно-кишечный тракт (нимесулид по 100 мг 2 раза в день внутрь, мелоксикам по 7,5–15 мг 1 раз в день внутрь, целекоксиб и це-

https://t.me/medknigi

лебрекс — внутрь в капсулах по 100 или 200 мг 1—2 раза в день).

Подробно о нестероидных противовоспалительных препаратах см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Обычно нестероидные противовоспалительные препараты при геморрагическом васкулите применяют недолго (около 7—10 дней), так как суставной синдром быстро купируется.

Сеансы плазмафереза

Плазмаферез является высокоэффективным методом лечения геморрагического васкулита. Механизм положительного терапевтического действия плазмафереза изложен выше, здесь лишь еще раз подчеркнем важность удаления из крови циркулирующих иммунных комплексов, провоспалительных цитокинов.

Как правило, плазмаферез применяют при тяжелом течении геморрагического васкулита, протекающего с выраженным абдоминальным синдромом и поражением почек, а также при развитии ДВС-синдрома. Однако после сеансов плазмафереза значительно уменьшаются выраженные кожные поражения. За одну процедуру плазмафереза удаляется около 1,0—1,5 л плазмы, которая замещается альбумином, а при развитии ДВС-синдрома и дефиците антитромбина III — свежезамороженной плазмой (она является богатым источником антитромбина III). Обычно требуется от 6 до 8 процедур плазмафереза, а при тяжелом поражении почек — даже 10—12 процедур.

Плазмаферез применяется также в комплексной терапии варианта геморрагического васкулита, протекающего с криоглобулинемией.

Лечение ритуксимабом

Ритуксимаб содержит химерные (мышиные/человеческие) моноклональные антитела, которые специфически связываются с трансмембранным антигеном CD20, который расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах. В итоге уменьшается количество В-лимфоцитов, ингибируются процессы аутоантителообразования, уменьшается выраженность иммуновоспалительного процесса в сосудах.

Г. А. Суханова и С. А. Васильев (2009) указывают, что ритуксимаб может быть применен при тяжелом течении геморрагического васкулита.

Ритуксимаб (мабтера) вводится внутривенно капельно в разведении изотоническим раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы в дозе 375 мг/м^2 1 раз в неделю 2—4 недели подряд. Начальная скорость введения 50 мг/ч, в дальнейшем ее увеличивают на 50 мг/ч каждые 30 минут до 400 мг/ч (максимальная скорость введения). Последующие инфузии можно начинать со скоростью 100 мг/ч и каждые 30 минут повышать скорость на 100 мг/ч до максимальной скорости 400 мг/ч.

Перед началом введения препарата целесообразно предварительно принять парацетамол и димедрол, что позволит уменьшить выраженность побочных действий (в частности, повышения температуры тела, гриппоподобного синдрома, аллергических реакций).

Подробно о ритуксимабе и его побочных эффектах см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение сульфасалазином и колхицином

Еще в 1925 г. E. Frank сформулировал гипотезу, согласно которой в основе болезни Шенлейна-Геноха (геморрагического васкулита) лежит аутоиммунизация токсинами, в продукции которых в ряде случаев участвует кишечная флора. В соответствии с этим учением ведущим механизмом развития пурпуры Шенлейна-Геноха является патологическое повышение проницаемости стенки тонкой кишки для макромолекул вследствие ее воспаления, при этом резко возрастает синтез IgA В-лимфоцитами иммунной системы кишечника (О. Г. Кривошеев, С. В. Гуляев, 2004). Обращает на себя внимание также и сходство морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки у больных с геморрагическим васкулитом и болезнью Крона.

Сульфасалазин на протяжении многих лет применяется для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона и неспецифического язвенного колита) и ревматоидного артрита.

Известно, что сульфасалазин обладает выраженным противовоспалительным эффектом, ингибирует продукцию провоспалительных простагландинов и цитокинов, подавляет образование аутоантител. Подробно о механизме действия сульфасалазина и его побочных эффектах — см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Все вышеизложенное создает предпосылки для лечения геморрагического васкулита сульфасалазином (О. Кривошеев, С. Гуляев, 2004).

Колхицин — алкалоид, выделенный из семян и корнеплодов растения Colchicum autamnale (безвременника), традиционно применяется для лечения подагры (см. главу «Лечение подагры»). Однако следующие механизмы действия позволя-

https://t.me/medknigi

ют предполагать возможность применения колхицина при геморрагическом и других васкулитах:

- ингибирование экспрессии молекул адгезии на мембранах лейкоцитов и эндотелиоцитах;
- подавление подвижности и хемотаксиса лейкоцитов, адгезии их к эндотелию и диапедез в зону воспаления (при васкулите — в воспаленную сосудистую стенку);
- ингибирование высвобождения из тучных клеток гистамина и медиаторов воспаления лейкотриенов.

С. В. Гуляев, О. Г. Кривошеев (2009) рекомендуют при поражении кожи при геморрагическом васкулите применять сульфасалазин (внутрь по 500–1000 мг 2 раза в сутки) или колхицин (внутрь по 1–2 мг 1 раз в день). Подробно о колхицине см. в главе «Лечение подагры».

Лечение гломерулонефрита

Лечебная тактика при развитии гломерулонефрита у больных геморрагическим васкулитом определяется выраженностью клинических проявлений, степенью тяжести и морфологическим вариантом гломерулонефрита. При геморрагическом васкулите могут наблюдаться практически все морфологические варианты, но наиболее часто встречается мезангиопролиферативный гломерулонефрит с отложениями IgA (Coppo R. и соавт., 1999).

Существует следующая морфологическая классификация гломерулонефрита при геморрагическом васкулите (Heptinstall R. H., 1992):

Класс I — нет полулуний, минимальные изменения в клубочках

Класс II — нет полулуний

А) мезангиальная пролиферация

Б) фокально-сегментарная эндокапиллярная пролиферация

В) диффузная эндокапиллярная пролиферация.

Класс III — полулуния в нескольких клубочках (<50%)

А) фокальная эндокапиллярная пролиферация

Б) диффузная эндокапиллярная пролиферация

Класс IV — полулуния в большинстве клубочков (50–75%)

А) фокальная эндокапиллярная пролиферация

Б) диффузная эндокапиллярная пролиферация

Класс V — полулуния в большинстве клубочков (>75%)

А) фокальная эндокапиллярная пролиферация

Б) диффузная эндокапиллярная пролиферация

Класс VI — псевдомембранопролиферативный гломерулонефрит.

При тяжелом течении гломерулонефрита (нефротический синдром с нормальной или нарушенной функцией почек; более 50% клубочков с эпителиальными полулуниями) общепринятой является следующая схема лечения:

- *преднизолон* внутрь по 1 мг/кг/сут (или лучше метилпреднизолон, медрол, исходя из паритета 5 мг преднизолона = 4 мг метилпреднизолона, медрола) в течение 4–6 недель, затем снижение дозы по 2,5 мг в неделю до полной отмены, или преднизолон (или солу-медрол) внутривенно капельно по 15 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней подряд (всего от 6 до 20 трехдневных пульсов с интервалами между ними 3–4 недели);
- *циклофосфамид* внутривенно капельно в дозе 15 мг/кг 1 раз в 3–4 недели (можно вместе с преднизолоном или солумедролом во 2-й день пульс-терапии) под контролем количества лейкоцитов в периферической крови и трансаминаз сыворотки крови (всего от 6 до 20 пульсов);
- *плазмаферез* с объемом удаляемой плазмы 30–60 мл/кг — 10–14 сеансов.

Имеются работы об эффективности комбинированной пероральной терапии преднизолоном и циклофосфамидом при тяжелом течении гломерулонефрита (методика изложена ранее).

Для лечения тяжело протекающего гломерулонефрита (в том числе быстропрогрессирующего и с нефротическим синдромом) можно использовать *иммуноглобулин* внутривенно (см. выше) по 400–1000 мг/кг в течение 5 суток, повторные курсы 1 раз в месяц в течение 6 месяцев.

Иммуноглобулин для внутривенных введений способствует растворению иммунных комплексов в клубочках почек и подавлению иммуновоспалительного процесса.

При гломерулонефрите с изолированным мочевым синдромом с незначительной протеинурией (до 0,5 г/сут) и сохраненной функцией почек активной терапии не требуется, достаточно применения антиагрегантов (например, курантила), однако многие специалисты рекомендуют еще и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. При изолированной протеинурии 0,5–1,0 г в сутки показаны не только антиагреганты, но и ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II. Эти препараты ингибируют ренинангиотензиновую систему почек, уменьшают внутриклубочковую гипертензию, улучшают функцию эндотелия капилляров клубочков и четко проявляют антипротеинурический эффект. Более целесообразны ингибиторы АПФ с преимущественным тканевым эффектом (периндоприл, рамиприл). Дозы подбираются индивидуально с учетом артериального давления.

https://t.me/medknigi

Критерии стойкой ремиссии и выздоровления при геморрагическом васкулите:

- отсутствие в течение 3–6 месяцев новых высыпаний на коже;
- ликвидация периферических трофических нарушений кожи (эрозий, язв, некрозов);
- исчезновение синдрома Рейно;
- нормализация биохимических показателей крови;
- нормализация количества циркулирующих иммунных комплексов и уровня иммуноглобулина А в крови;
- стойкая нормализация анализа мочи.

В заключение целесообразно привести краткие итоговые рекомендации по дифференцированной терапии геморрагического васкулита в зависимости от преобладающих клинических симптомов (Н. Л. Козловская, 2008):

- устранение возможного этиологического фактора (при наличии инфекции — антибактериальная терапия, устранение из рациона пищевых аллергенов, исключение лекарств, которые могли послужить причиной развития геморрагического васкулита и т. д.);
- лечение кожного и суставного синдромов без висцеральных проявлений нестероидными противовоспалительными препаратами;
- при тяжелом поражении кожи, ЖКТ, легких — глюкокортикоидные препараты;
- при тяжелом поражении почек с нефротическим синдромом — глюкокортикоиды, циклофосфамид, плазмаферез (см. выше).

Прогноз при геморрагическом васкулите у большинства больных благоприятный, они выздоравливают. Однако у 10–15% больных возможно рецидивирующее течение с частыми обострениями, прогрессирующим поражением почек и развитием в последующем хронического гломерулонефрита.

Лечение эссенциального криоглобулинемического васкулита

Режим и питание больных

Важнейшим признаком эссенциального криоглобулинемического васкулита является ортостатическая пурпура, усиливающаяся на холоде. Учитывая это, больные должны избегать переохлаждения, тепло одеваться в холодную погоду, носить теплую обувь и перчатки, а также избегать длительного пребывания на ногах в одной и той же позе, особенно в холодную погоду.

В ряде случаев может быть полезна диета со сниженным содержанием белка (Bombardiery и соавт., 1992), однако механизм положительного терапевтического влияния такой диеты не ясен. Предполагается снижение вязкости крови при использовании малобелковой диеты.

Основными методами лечения эссенциального криоглобулинемического васкулита являются системная глюкокортикостероидная терапия, цитостатическая терапия, плазмаферез. Выбор и объем терапии в значительной мере определяются степенью активности заболевания.

Лечение эссенциального криоглобулинемического васкулита с минимальной (I) степенью активности

- *Глюкокортикостероидная терапия:* преднизолон в низких дозах 0,1–0,2 мг/кг/сут (при недостаточной эффективности таких доз они, конечно, повышаются) до достижения оптимального эффекта с последующим снижением по 1,25 мг (1/4 т) в неделю. Низкие дозы преднизолона хорошо контролируют кожную пурпуру и артралгии;
- *нестероидные противовоспалительные препараты* не являются обязательным методом терапии при минимальной степени активности, потому что глюкокортикостероиды хорошо купируют суставной синдром. Однако если боли в суставах сохраняются, можно рекомендовать нестероидные противовоспалительные препараты, лучше ЦОГ-2 ингибиторы (нимесулид 100 мг 2 раза в сутки, мелоксикам 15 мг/сутки 1 раз или целекоксиб 100–200 мг 2 раза в день). Следует помнить о возможном повреждающем влиянии и глюкокортикоидов, и нестероидных противовоспалительных препаратов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и целесообразности профилактического приема ингибитора протонной помпы омепразола 20 мг 1 раз в день. Разумеется, ЦОГ-2-ингибиторы значительно реже вызывают НПВП-гастропатию. Следует все-таки подчеркнуть, что к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов следует подходить осторожно, тем более что они могут усугубить поражение печени;
- *колхицин* — назначается внутрь по 1–2 мг 1 раз в день, может оказаться эффективным при кожной пурпуре и суставном синдроме;
- могут быть рекомендованы *антиагреганты* (наиболее часто пентоксифиллин по 200–300

https://t.me/medknigi

мг/сут) длительно, в течение 6 месяцев и иногда дольше;
- *низкомолекулярный гепарин* эноксапарин 0,2–0,4 мл 1 раз в день подкожно.

Лечение эссенциального криоглобулинемического васкулита с умеренной (II) степенью активности

- *Глюкокортикостероидная терапия:* преднизолон в суточной дозе 0,2–0,5 мг/кг до достижения оптимального терапевтического эффекта (около 4 недель) с последующим снижением дозы по 2,5 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы;
- *цитостатические средства* (при вовлечении почек в патологический процесс): циклофосфамид 1 мг/кг/сут до развития терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 25 мг каждые 2–3 месяца, или азатиоприн 25–50 мг в сутки. Однако следует отметить, что в некоторых случаях при умеренной активности заболевания, при отсутствии поражения почек или незначительном поражении можно обойтись без цитостатической терапии (если глюкокортикостероиды хорошо контролируют заболевание);
- *плазмаферез* — важнейший метод лечения эссенциального криоглобулинемического васкулита, но при умеренной активности и хорошем эффекте глюкокортикостероидной терапии нередко удается обойтись без него. Однако если присоединяется полинейропатия или синдром гипервязкости крови с тромботическими осложнениями различной локализации (синдром гипервязкости крови обусловлен высоким уровнем криоглобулинов в крови, СОЭ при этом может быть очень низкой, менее 3–4 мм/час), необходимо срочно проводить плазмаферез и усилить лечение цитостатиками;
- *антиагрегантная терапия:* пентоксифиллин вначале внутривенно капельно 200–300 мг/сут в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида около 7–10 инфузий, затем внутрь 600–800 мг/сут в течение 4–6 недель, в последующем 200–300 мг в сутки в течение нескольких месяцев;
- *нефракционированный гепарин* 20 000 ЕД/сут под кожу живота в 4 инъекции в течение 4–6 недель или *низкомолекулярный гепарин* эноксапарин 0,2–0,4 мл (20–40 мг) подкожно 1 раз в день.

Лечение эссенциального криоглобулинемического васкулита с высокой (III) степенью активности и тяжелым течением

- *Глюкокортикостероидная терапия:* преднизолон в суточной дозе 1,0–1,5 мг/кг до достижения терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 2,5 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы;
- *цитостатические препараты:* циклофосфамид 1–2 мг/кг массы тела в сутки (некоторые даже допускают дозу до 3 мг/кг/сут) до развития терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 25 мг каждые 2–3 месяца или азатиоприн 50–100 мг/сутки;
- *плазмаферез* — 7–10 процедур в течение 14 дней с удалением плазмы в объеме 60 мл/кг с замещением ее альбумином или свежезамороженной плазмой;
- лечение *антиагрегантами* и *гепарином* аналогично тому, как это рекомендовано при умеренной активности заболевания.

Эскалационная терапия

Эскалационная терапия проводится при тяжелом течении эссенциального криоглобулинемического васкулита с поражением почек в виде быстропрогрессирующего гломерулонефрита, при системном поражении других органов, синдроме высокой вязкости крови:
- *плазмаферез* 7–10 сеансов в течение 14 дней с удалением плазмы в объеме 60 мл/кг с замещением альбумином. Как указывают С. Г. Пальшина и В. И. Васильев (2010), наиболее предпочтителен метод афереза с гепаринокриофракционированием: курс из 6–7 процедур через 1–2 дня, при этом свежезамороженную плазму пациента после размораживания центрифугируют при комнатной температуре. Затем ее, очищенную от криоглобулинов и содержащую нормальные иммуноглобулины и альбумин, вводят этому же пациенту. Следует учитывать, что любой плазмаферез (как обычный, так и с двойной фильтрацией, т. е. криоаферез) значительно уменьшает количество криоглобулинов в крови и может спровоцировать синдром «рикошета» с новым резким нарастанием криоглобулинемии. Предотвратить синдром «рикошета» позволяет сопутствующая терапия цитостатиками;
- *пульс-терапия метилпреднизолоном* (солумедролом) — 1000 мг внутривенно капельно в

https://t.me/medkniga

300—400 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 35—45 минут 1 раз в день 3 дня и циклофосфамидом (15 мг/кг/сут) 1 раз на 2-й день пульс-терапии метилпреднизолоном внутривенно капельно;
- *лечение антиагрегантами и гепарином* (как было указано выше).

С. Г. Пальшина и В. И. Васильев (2010) рекомендуют проводить лечение тяжелой формы криоглобулинемического васкулита следующим образом:
- преднизолон внутрь 40—50 мг в день;
- метилпреднизолон в виде пульс-терапии (по 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в день 3 дня);
- циклофосфамид — 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 2 недель, затем по 200 мг/нед внутримышечно до купирования острого процесса;
- экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, криоаферез, двойная фильтрация плазмы, аферез с гепаринокриофракционированием) в сочетании с комбинированной пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфамидом;
- в последующем при криоглобулинемическом васкулите, ассоциированном с вирусом гепатита С, проводится противовирусная терапия (см. ниже).

Противовирусная терапия

Согласно литературным данным, у 80% больных эссенциальным криоглобулинемическим васкулитом выявляются в крови маркеры вируса гепатита С. Инфицирование вирусом гепатита С рассматривают как один из этиологических факторов эссенциального криоглобулинемического васкулита. Согласно данным Pasero G. P. и соавт. (1995), Pawlotsky J. M. и соавт. (1995) и др., назначение интерферона-α по 6 млн. ЕД подкожно 3 раза в неделю не менее 6 мес. приводило к клинической ремиссии криоглобулинемического васкулита. Однако после прекращения лечения интерфероном-α у многих больных наступали обострения васкулита, кроме того, лечение интерфероном-α может приводить к образованию нейтрализующих антител к нему, что может вызвать обострение самого васкулита. По данным Ferri C. (2004), следует избегать применения интерферона-α у пациентов с клиникой полинейропатии.

И все-таки доминирующей точкой зрения в настоящее время является представление о необходимости противовирусной терапии при криоглобулинемическом васкулите, ассоциированном с вирусом гепатита С. Проводится следующая противовирусная комбинированная терапия:
- генотип 1 вируса гепатита С: интерферон-α (интрон) 3 млн. МЕ 3 раза в неделю подкожно + рибавирин ежедневно (1000 мг при массе тела <75 кг и 1200 мг при массе тела >75 кг) в течение 12 мес.;
- генотип 2 или 3: интерферон-α (интрон) 3 млн. МЕ 3 раза в неделю подкожно + рибавирин ежедневно (1000 мг при массе тела <75 кг и 1200 мг при массе тела >75 кг) в течение 6 месяцев.

В последнее время начали применять для лечения криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с вирусом гепатита С, пегилированный интерферон (пегасис) по 180 млн. ЕД 1 раз в неделю в комбинации с рибавирином (600—1200 мг/сут). При 1-м и 4-м генотипах вируса гепатита С лечение длится 12 мес., при 2-м и 3-м — 6 мес.

Следует отметить, что наибольшая эффективность противовирусной терапии отмечена при начальных проявлениях криоглобулинемического васкулита. При выраженном васкулите часто приходится проводить более длительную противовирусную терапию — 18—24 месяца.

Положительный эффект противовирусной терапии при эссенциальном криоглобулинемическом васкулите обусловлен не только элиминацией вируса гепатита С, но и иммуномодулирующим действием противовирусной терапии.

Подробно о противовирусной терапии гепатита С и о побочных эффектах см. в главе «Лечение хронического гепатита» (т. 3 Руководства по лечению внутренних болезней «Лечение болезней печени, поджелудочной железы, желчных путей»).

Лечение ритуксимабом

В последние годы обсуждается возможность лечения эссенциального криоглобулинемического васкулита ритуксимабом, получен положительный терапевтический эффект.

Ритуксимаб (мабтера) содержит химерные (мышиные/человеческие) моноклональные антитела к антигену CD20 В-лимфоцитов. Вводится внутривенно капельно 375 мг/м² 1 раз в неделю 4 недели.

Подробно о препарате см. в главе «Лечение ревматоидного артрита». В настоящее время опубликованы результаты ряда исследований по лечению ритуксимабом криоглобулинемического васкулита с поражением почек, нервной системы и формы с генерализованным поражением (Roccatello D. и соавт., 2004; Quartuccio L. и соавт., 2006; Fin

Zheng Jun Cai и соавт., 2006; Cacoub P. и соавт., 2008). Получены положительные результаты, в 80% случаев удавалось добиться ремиссии с нормализацией уровня криоглобулинов в крови, СОЭ, РФ и значительного уменьшения протеинурии.

Sansonno D. и соавт. (2003) показали положительный эффект ритуксимаба у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С, резистентным к лечению интерфероном-α. На фоне терапии ритуксимабом (375 мг/м² в неделю в течение 4 недель) полный ответ отмечен у 80% больных, однако у всех ответивших на лечение ритуксимаба пациентов отмечалось двукратное увеличение виремии.

В связи с возможным увеличением виремии на фоне применения ритуксимаба у больных криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С, предложено проводить терапию ритуксимабом в комбинации с пегилированным интерфероном-α и рибавирином.

В клинических рекомендациях АРР (2010) ритуксимаб включен в схему лечения эссенциального криоглобулинемического васкулита, которая выглядит следующим образом:

- индукция ремиссии (3–6 мес.): глюкокортикоиды + плазмаферез + противовирусные средства + циклофосфамид при тяжелом васкулите + ритуксимаб;
- поддержание ремиссии (2–5 лет): глюкокортикоиды + противовирусная терапия ± ритуксимаб.

Прогноз определяется степенью тяжести заболевания и выраженностью поражения почек, печени. При тяжелом течении криоглобулинемического васкулита и тяжелом гломерулонефрите возможен летальный исход.

Лечение микроскопического полиангиита

Микроскопический полиангиит относится к АНЦА-ассоциированным системным васкулитам. Объем лечебных мероприятий определяется степенью активности заболевания, тяжестью течения и выраженностью поражения почек.

При этом следует подчеркнуть, что основой лечения является комбинированная терапия глюкокортикостероидами и циклофосфамидом.

Лечение микроскопического полиангиита с минимальной (I) степенью активности

- *Глюкокортикостероидные препараты:* преднизолон 15 мг/сут в 2 приема в первой половине дня не менее 2 месяцев до достижения оптимального терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы;
- *цитостатические средства:* циклофосфамид 25–50 мг в сутки, или азатиоприн (имуран) 50–100 мг в сутки, или метотрексат 15 мг в неделю;
- *антиагреганты:* пентоксифиллин 200–300 мг внутривенно капельно 1 раз в день около 7–10 инфузий, затем 600–800 мг/сут 4–6 недель, затем 200–300 мг/сут около 6–12 месяцев.
- *гепарины* — нефракционированный гепарин 15 000–20 000 ЕД в сутки в 4 введения 4–6 недель с постепенным снижением дозы или лучше низкомолекулярные гепарины, например, эноксапарин (клексан) 20–40 мг (0,2–0,4 мл) подкожно 1 раз в день в течение 4–6 недель.

Лечение микроскопического полиангиита с умеренной (II) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон в суточной дозе 0,5 мг/кг в 2 приема в первой половине дня около 2 недель до достижения терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 1,25 мг/нед до минимальной поддерживающей дозы;
- *цитостатические препараты:* циклофосфамид 50–100 мг в день, или метотрексат 15 мг в неделю, или азатиоприн 50–100 мг в сутки.
- *гепарин и антиагреганты* — так же, как при микроскопическом полиангиите умеренной степени активности.

Лечение микроскопического полиангиита с высокой (III) степенью активностью и тяжелым течением

А. **Эскалационная терапия** проводится при наиболее тяжелом течении с нарушением функций жизненно важных органов, в частности почек (увеличение креатинина в крови >500 мкмоль/л), легких (пневмонит, кровохаркание) с развитием тяжелой полинейропатии:

- *плазмаферез* — 7–10 процедур в течение 14 дней с удалением плазмы в объеме 60 мл/кг с замещением ее равным объемом 5% альбумина;
- *пульс-терапия метилпреднизолоном* (солумедролом) — 1000 мг внутривенно капельно в течение 35–45 минут 1 раз в день 3 дня и циклофосфамидом (15 мг/кг/сут) внутривенно капельно 1 раз, обычно на второй день пульс-терапии метилпреднизолоном.

https://t.me/medknigi

Б. **Индукционная терапия:**

- *глюкокортикостероидная терапия:* преднизолон 1 мг/кг/сут в 2 приема в первой половине дня до достижения оптимального терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 2,5 мг в неделю до минимальной поддерживающей (она индивидуальна, но обычно 7,5 мг/сут), которую следует принимать в течение 4–6 месяцев;
- *цитостатические средства:* циклофосфамид 2 мг/кг/сут в 3 приема в течение 7–10 дней (при быстропрогрессирущем течении — 3 мг/кг) с последующим снижением в течение 2–3 месяцев на 25–50 мг в месяц. Общая длительность лечения циклофосфамидом в поддерживающей дозе 0,5 мг/кг/сут несколько месяцев (некоторые считают, что не <12 месяцев);
- *иммуноглобулины* внутривенно (особенно показаны при недостаточной эффективности цитостатиков), иммуноглобулин 0,4–2,0 г/кг/сут в течение 3–5 дней, при необходимости возможны повторные инфузии 1 раз в 4 недели;
- *лечение антиагрегантами, гепарином.*

В. **Поддерживающая терапия:**

- *глюкокортикостероиды:* преднизолон 5–10 мг/сут в 1 прием в первой половине дня;
- *цитостатические средства:* для поддержания ремиссии при микроскопическом полиангиите применяют азатиоприн или циклофосфамид. Возможно также лечение метотрексатом. Лечение циклофосфамидом проводится в суточной дозе 100 мг в течение 12–24 месяцев. Однако такая длительная терапия может приводить к выраженным побочным эффектам. Азатиоприн вызывает побочные эффекты реже циклофосфамида, суточная доза азатиоприна — 1,5–2 мг/кг.

 После достижения ремиссии при лечении циклофосфамидом можно перевести пациента на поддерживающую терапию азатиоприном. Длительность лечения микроскопического полиангиита патогенетическими препаратами (глюкокортикоидами и цитостатиками) для поддержания ремиссии может длиться 2–5 лет;
- *антиагрегант:* пентоксифиллин в начале лечения 200–300 мг/сут внутривенно капельно, далее по 600–800 мг/сут 4–6 недель, в последующем 200–300 мг/сут 6–12 месяцев.

Прогноз при микроскопическом полиангиите не вполне благоприятен, 5-летняя выживаемость около 65%. Во многом прогноз определяется степенью поражения почек, при тяжелом поражении почек прогноз плохой, больные умирают от почечной недостаточности. Кроме того, причиной смерти могут быть тяжелые инфекционные осложнения (в том числе тяжелые пневмонии).

Лечение гранулематоза Вегенера

Лечение гранулематоза Вегенера близко к лечению микроскопического полиангиита. Гранулематоз Вегенера является также АНЦА-ассоциированным системным васкулитом.

Основа лечения —сочетанное применение глюкокортикостероидов и циклофосфамида.

Лечение гранулематоза Вегенера с минимальной (I) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 15 мг/сут в 2 приема в первой половине дня не менее 2 месяцев до достижения оптимального эффекта с последующим снижением дозы по 1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы 5–10 мг в день;
- *цитостатическая терапия:* циклофосфамид 50 мг в сутки или метотрексат 10–15 мг в неделю;
- *триметоприм-сульфаметоксазол* (бисептол) 160/800 мг 2 раза в сутки для профилактики инфекционных осложнений, вызываемых пневмоцистой в период индукции ремиссии. В настоящее время рекомендуется только пациентам с изолированным поражением верхних дыхательных путей, но не с поражением легких или почек (Е. Н. Семенкова, 2001);
- *антиагреганты:* пентоксифиллин в начале лечения 200–300 мг/сут внутривенно капельно 10–15 инъекций, затем 600–800 мг/сут 4–6 недель, в последующем 200–300 мг в сутки 6–12 месяцев;
- *гепарин* нефракционированный 20 000 ЕД/сут под кожу живота в 4 инъекции или лучше низкомолекулярный гепарин эноксапарин 1 мг/кг/сут в течение 4–6 недель.

Лечение гранулематоза Вегенера с умеренной (II) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 0,5–0,6 мг/кг/сут до достижения оптимального эффекта (около 3–4 недель) с последующим снижением дозы на 2,5 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы 5–7,5 мг/сут;
- *цитостатическая терапия:* циклофосфамид 1 мг/кг/сут до развития эффекта с последующим

https://t.me/medknigi

снижением дозы на 25 мг каждые 2–3 месяца или метотрексат 20 мг в неделю (у пациентов без быстропрогрессирующего нефрита и тяжелого поражения легких);
- *лечение пентоксифиллином и гепарином* — так же, как при I ст. активности (см. выше).

Лечение гранулематоза Вегенера с высокой (III) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 1 мг/кг/сут до наступления терапевтического эффекта (около 3–4 недель) с последующим снижением дозы на 2,5 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы (5–7,5 мг);
- *цитостатическая терапия* — циклофосфамид 2–3 мг/кг/сут до наступления терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 25 мг каждые 2–3 месяца или метотрексат 15–20 мг в неделю;
- *антиагрегантная терапия и лечение гепарином* проводятся так же, как при I ст. активности (см. выше).

Лечение гранулематоза Вегенера с высокой (III) степенью активности и быстропрогрессирующим течением

А) **Эскалационная терапия:**
- *Плазмаферез* — 7–10 сеансов в течение 14 дней, плазма удаляется в объеме 60 мл/кг с заменой удаленной плазмы 5% раствором альбумина;
- *пульс-терапия метилпреднизолоном* (1000 мг внутривенно капельно 1 раз в день 3 дня) и циклофосфамидом (15 мг/кг/сутки) во второй день пульс-терапии метилпреднизолоном;
- пентоксифиллин и гепарин (см. выше).

Б) **Индукционная терапия:**
- *глюкокортикостероиды:* преднизолон 1,5 мг/кг/сут в течение нескольких дней, затем по 1 мг/кг/сут до наступления эффекта с последующим снижением дозы по 1,25 мг в неделю в течение 4–6 месяцев до минимальной поддерживающей дозы;
- *цитостатическая терапия:* циклофосфамид 3–5 мг/кг/сут 7–10 дней с последующим уменьшением дозы до 1–2 мг/кг/сут, доза снижается в течение 2–3 месяцев по 25–50 мг в месяц. Общая длительность лечения циклофосфамидом не менее 12 месяцев;
- *иммуноглобулины* внутривенно обычно применяются при рефрактерности к вышеприведенной терапии, иммуноглобулин вводится в дозе 0,4–2,0 г/кг/сут в течение 3–5 дней, при необходимости допускается повторное введение в той же дозе 1 раз каждые 4 недели;
- *антиагреганты* (пентоксифиллин) и *гепарин* — см. выше.

В) **Поддерживающая терапия:**
- *глюкокортикостероиды:* преднизолон 5–10 мг в сутки в 1 прием в первой половине дня;
- *цитостатические средства:* азатиоприн 2 мг/кг/сут;
- *антиагрегант* пентоксифиллин — в начале лечения 200–300 мг/сут внутривенно капельно 10–15 инфузий, затем 600–800 мг/сут 4–6 недель, в последующем 200–300 мг/сут около 6–12 месяцев;
- *гепарин* нефракционированный 20 000 ЕД/сутки в 4 инъекции 4–6 недель или лучше низкомолекулярный гепарин, например, эноксипарин 40 мг в сутки 1 раз в день подкожно.

Схема лечения генерализованной формы гранулематоза Вегенера по А. Фаучи

Целесообразно привести схему лечения гранулематоза Вегенера, предложенную A. Fauci и соавт., которую называют «золотым стандартом» лечения этого васкулита.

- **Первоначальное лечение:** циклофосфамид 2 мг/кг/сут в течение 6–12 месяцев; преднизолон 1 мг/кг/сут в первые 3 месяца с постепенным снижением дозы до 7,5 мг/сут. При развитии осложнений (токсический мочевой пузырь) рекомендуется пульс-терапия циклофосфамидом (15 мг/кг внутривенно капельно) 1 раз в 4 недели или перевод больного на лечение метотрексатом, начиная с дозы 0,3 мг/кг/нед (но не более 15 мг/нед). Через 1–2 недели, если метотрексат переносится хорошо, дозу его можно повышать на 2,5 мг/нед, пока она не достигнет 20–25 мг/нед. Общая продолжительность первоначального лечения около 6–12 мес.
- **Поддержание ремиссии:** применяются метотрексат 15–25 мг/нед или азатиоприн 50–100 мг/день, или циклофосфамид 0,5 мг/кг/сут. Лечение длится около 12–18 мес.

В ходе лечения обязателен мониторинг за общим анализом крови (количество лейкоцитов должно быть $>3,0\times10^9$/л, количество нейтрофилов $>1,0\times10^9$/л) еженедельно; анализ мочи, печеночные тесты, уровень креатинина сыворотки крови определяются 1 раз в месяц.

https://t.me/medknigi

Лечение гранулематоза Вегенера с выраженным поражением почек

- Для индукции ремиссии применяют *пульс-терапию метилпреднизолоном в* дозе 500–1000 мг внутривенно капельно 1 раз в день в течение 3 дней, далее проводится лечение преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут не менее 1 месяца, после чего дозу преднизолона постепенно снижают до 10 мг/сут к 6-му месяцу лечения.
- *Циклофосфамид* назначается в виде пульс-терапии в дозе 800–1000 мг внутривенно капельно 1 раз в месяц ежемесячно или внутрь в дозе 1–3 мг/кг/сут (150–200 мг) в течение 4–6 мес. Дозы циклофосфамида для пульс-терапии зависят от возраста пациента и уровня креатинина в крови (**табл. 78.22**).
- При быстром развитии почечной недостаточности (креатинин > 500 мкмоль/л) и наличии в почечном биоптате изменений, которые можно рассматривать как потенциально обратимые, проводится *плазмаферез* (7–10 сеансов в течение 2 недель).
- Проведение *гемодиализа* может понадобиться приблизительно 15–20% больных сразу же после установления диагноза гранулематоза Вегенера при прогрессирующем нарастании азотемии. После восстановления функции почек на фоне иммуносупрессивной терапии гемодиализ может быть прекращен. Однако, к сожалению, у многих больных с тяжелым поражением почек в последующем может развиться терминальная хроническая почечная недостаточность, что потребует проведения перманентного гемодиализа.

Поддерживающая терапия при гранулематозе с поражением почек

После достижения ремиссии (обычно на это уходит около 5–6 мес.) пациент продолжает лечение глюкокортикоидами и цитостатиками в поддерживающей дозе. Доза преднизолона индивидуальна и может колебаться от 7,5 до 10 мг/сут. Поддерживающая доза циклофосфамида обычно составляет 100 мг/сут (реже 50 мг/сут), которую следует принимать не менее 12 мес. (лучше 24 мес.), иногда дольше. В связи с выраженной токсичностью циклофосфамида можно использовать альтернативный вариант: после достижения ремиссии заменить циклофосфамид менее токсичным азатиоприном в дозе 2 мг/кг/сут.

Оптимальная длительность поддерживающей терапии цитостатиками может колебаться от 2 до 5 лет, после чего лечение может быть прекращено.

Таблица 78.22. Дозы циклофосфамида при проведении пульс-терапии (исследование CYCLOPS)

Доза циклофосфамида в пульсовой терапии в зависимости от функции почек и возраста

Возраст	Креатинин (мкмоль/л)	
	<300	300-500
<60	15 мг/кг/пульс	12,5 мг/кг/пульс
60-70	12,5 мг/кг/пульс	10 мг/кг/пульс
>70	10 мг/кг/пульс	7,5 мг/кг/пульс

Однако, как указывает Л. В. Козловская (2008), у 40% больных гранулематозом Вегенера с поражением почек в среднем через 18 мес. после прекращения лечения развивается обострение. При обострении гломерулонефрита лечение проводится так же, как и лечение для индукции ремиссии.

В литературе имеются сообщения о применении для поддержания ремиссии у больных гранулематозом Вегенера микофенолата мофетила в дозе 2 г/сут (Nowack R. и соавт., 1999; Langford C. A. и соавт., 2004), лефлуномида в дозе 40 мг/сут в сочетании с преднизолоном 10 мг/сут (Metzler C. и соавт., 1998).

Лечение рефрактерных форм гранулематоза Вегенера

В настоящее время для лечения рефрактерного к проводимой традиционной терапии глюкокортикостероидами и циклофосфамидом гранулематоза Вегенера рекомендуют применять:

- *иммуноглобулин* внутривенно 0,4–0,5 г/кг ежедневно в течение 4–5 дней с повторными курсами через 1–1,5 мес.;
- *микофенолата мофетил* — 2 г в день внутрь в течение 12–15 мес.;
- *лефлуномид* 30–45 мг в день в течение 12–15 мес.;
- *циклоспорин* в первоначальной дозе 3–5 мг/кг/сут с возможным последующим снижением дозы до 1–2 мг/кг/сут при получении эффекта, однако у некоторых больных при снижении дозы развивается рецидив. Кроме того, следует учитывать возможность нефротоксического действия циклоспорина.

В настоящее время в лечении рефрактерных форм гранулематоза Вегенера предлагается применять ритуксимаб в дозе 1000 мг внутривенно капельно дважды с интервалом в 2 недели (Omdal R.

https://t.me/medknigi

и соавт., 2005; Keogh K. и соавт., 2006; Aries P. M. и соавт., 2006).

Прогноз при гранулематозе Вегенера в настоящее время улучшился. Раньше без лечения все больные погибали. В настоящее время на фоне лечения глюкокортикостероидами и циклофосфамидом 5-летняя выживаемость больных превышает 75%. Основными причинами смерти могут быть сепсис, тяжелая пневмония, развивающаяся на фоне иммунодепрессантной, цитостатической терапии; рак мочевого пузыря (его развитию может способствовать длительная терапия циклофосфамидом); прогрессирующее поражение почек с хронической почечной недостаточностью.

Лечение синдрома Чарджа-Стросса

Лечение синдрома Чарджа-Стросса близко к лечению других АНЦА-ассоциированных васкулитов.

Лечение синдрома Чарджа-Стросса с минимальной (I) степенью активности

- *Глюкокортикостероидная терапия:* преднизолон 15–20 мг в сутки в 1–2 приема в первой половине дня (могут понадобиться более высокие дозы) до достижения оптимального терапевтического эффекта с последующим снижением дозы по 1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы (7,5–10 мг/день), которую приходится принимать 5–6 месяцев, нередко до 1 года. У некоторых больных ремиссия может наступить при нетяжелом течении заболевания при применении лишь одного преднизолона. При отсутствии эффекта от лечения можно попытаться повысить дозу преднизолона или перейти на комбинированную терапию с циклофосфамидом.
 Если в клинической картине заболевания доминирует бронхиальная астма, можно применять ингаляционные глюкокортикостероиды (см. главу «Лечение бронхиальной астмы»), что иногда позволяет даже снизить дозу пероральных глюкокортикостероидов на 20–30% (Ю. И. Гринштейн, 2001);
- *цитостатические препараты:* циклофосфамид 50 мг в сутки или метотрексат 15–25 мг в неделю, или азатиоприн 50–100 мг в сутки;
- *антиагрегант* пентоксифиллин 200–300 мг внутривенно капельно около 10 инфузий, затем 600–800 мг/сут 4–6 недель, в последующем 200–300 мг/сут 6–12 месяцев;
- *гепарин* нефракционированный 20 000 ЕД/сут в 4 инъекции под кожу живота 4 недели или лучше низкомолекулярный гепарин, например, эноксапарин — до 1 мг/кг/сут в течение 4–6 недель.

Лечение синдрома Чарджа-Стросса с умеренной (II) степенью активностью

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут в 1–2 приема в первой половине дня не менее 2 месяцев до достижения оптимального терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 2,5 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы 7,5–10 мг;
- *цитостатические средства:* циклофосфамид 50–100 мг/сут или метотрексат 15–20 мг/нед, или азатиоприн 50–100 мг в день;
- *антиагрегантная терапия и гепарин* — так же, как при умеренной степени активности.

В комплексной терапии при наличии приступов бронхиальной астмы можно применить ингаляционные глюкокортикостероиды. Купировать приступы удушья следует ингаляциями β_2-стимуляторов быстрого короткого действия (сальбутамол и др.) (см. главу «Лечение бронхиальной астмы»).

Лечение синдрома Чарджа-Стросса с высокой (III) степенью активностью

А) **Эскалационная терапия:**

- *плазмаферез* — 7–10 процедур (удаление плазмы в объеме 60 мл/кг с замещением ее 5% раствором альбумина;
- *пульс-терапия метилпреднизолоном* (1000 мг преднизолона, или 15 мг/кг/сут, внутривенно капельно 1 раз в день 3 дня) и циклофосфамидом (15 мг/кг/сут внутривенно капельно однократно);
- *пентоксифиллин и гепарин* — методика аналогична методике применения при низкой степени активности.

Б) **Индукционная терапия:**

- *глюкокортикостероиды:* преднизолон 1 мг/кг/сут в 1–2 приема в первой половине дня до достижения оптимального терапевтического эффекта с последующим снижением на 1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы (7,5–10 мг) в течение 4–6 месяцев;
- *цитостатические средства:* циклофосфамид 1–2 мг/кг/сут внутрь 7–10 дней с последующим снижением дозы. При быстром прогрессировании заболевания доза может быть

повышена до 4 мг/кг/сут в течение 3 дней, затем 2 мг/кг/сут в течение 7 дней. Далее производится постепенное снижение дозы в течение 2–3 месяцев по 25–50 мг в месяц. Общая длительность лечения циклофосфамидом около 12 месяцев;
- *иммуноглобулин* внутривенно применяется при рефрактерности к лечению преднизолоном и циклофосфамидом; иммуноглобулин вводится в дозе 0,4–2,0 г/кг/сут в течение 3–5 дней, при необходимости — повторные инфузии 1 раз каждые 4 недели;
- при рефрактерном течении синдрома Чарджа-Стросса можно рекомендовать *ритуксимаб* — 1000 мг внутривенно дважды с интервалом в 2 недели в сочетании с глюкокортикоидами.

В) **Поддерживающая терапия:**
- *глюкокортикостероиды:* преднизолон 5–10 мг/сут в 1 прием в первой половине дня;
- *цитостатики:* азатиоприн 2 мг/кг/сут;
- *пентоксифиллин, гепарин* — аналогично тому, как было описано при I ст. активности.

Поддерживающая терапия длится 6–12 месяцев.

Прогноз при синдроме Чарджа-Стросса зависит от степени поражения почек, степени дыхательной недостаточности, генерализации самого васкулита. В настоящее время при комплексной терапии глюкокортикостероидами и циклофосфамидом 5-летняя выживаемость достигает 80–85%.

Лечение узелкового полиартериита

Основой лечения является комбинированная терапия глюкокортикостероидами и циклофосфамидом. Имеются определенные особенности лечения узелкового полиартериита у больных, инфицированных вирусом гепатита В.

Лечение узелкового полиартериита с минимальной (I) степенью активности

1. *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 15–20 мг/сут в 1–2 приема в первой половине дня около 2 месяцев до достижения оптимального эффекта с последующим снижением по 1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей терапевтической дозы. Следует отметить, что иногда при минимальной активности процесса удается контролировать течение узелкового полиартериита даже без цитостатических препаратов. Однако если не удается снизить дозу глюкокортикостероидов из-за обострения заболевания, а также при недостаточной их эффективности, следует к проводимой терапии добавлять цитостатические препараты.
2. *Цитостатические средства:* циклофосфамид 25–50 мг/сут или метотрексат 15–20 мг/нед, или азатиоприн 50–100 мг/сут. Чаще всего применяют циклофосфамид как наиболее эффективный препарат при системных васкулитах.
3. *Антиагреганты:* пентоксифиллин 200–300 мг/сут внутривенно капельно 1 раз в сутки, 5–6 инфузий, затем 600–800 мг/сут 4–6 недель, далее по 200–300 мг/сут длительно, в течение нескольких месяцев.
4. *Низкомолекулярный гепарин,* например, эноксапарин по 0,4 мл п/к 1 раз в день.

Лечение узелкового полиартериита с умеренной (II) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 0,5–1,0 мг/кг/сут в 1–2 приема в первой половине дня (обычно не менее 2 мес.) до получения положительного терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы 7,5–10 мг 1 раз в день длительно (многие месяцы);
- *цитостатические препараты:* циклофосфамид 50–100 мг/сут или метотрексат 15–20 мг/нед, или азатиоприн 50–100 мг/сут;
- лечение *антиагрегантом* пентоксифиллином и низкомолекулярным *гепарином* — так же, как описано выше.

 Следует отметить, что при наличии выраженных коронаритов более целесообразно применение *аспирина* (75 мг/сут) или *клопидогреля* 75 мг/сут.

Лечение узелкового полиартериита с тяжелым течением, высокой (III) степенью активности, креатинином сыворотки крови > 500 мкмоль/л

А. **Эскалационная терапия:**
- *плазмаферез* — 7–10 сеансов в течение 14 дней (удаление плазмы в объеме 60 мл/кг массы тела с замещением равным объемом 5% раствора альбумина;
- *пульс-терапия метилпреднизолоном* (1000 мг внутривенно капельно 1 раз в день 3 дня). Если пациент моложе 60 лет, возможно назначение циклофосфамида в дозе 2,5 мг/кг/сут.

Б. **Индукционная терапия:**
- *глюкокортикостероиды:* преднизолон 1 мг/кг/

https://t.me/medknigi

сут (максимально 80 мг/сут) в 1–2 приема в первой половине дня до достижения терапевтического эффекта с последующим снижением по 1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы 5–7,5–10 мг/день в течение 6 мес. и дольше;

- *цитостатические препараты:* циклофосфамид 1–2 мг/кг/сут внутрь 7–10 дней с последующим уменьшением дозы. При быстром прогрессировании заболевания – 4 мг/кг/сут в течение 3 дней, затем – 2 мг/кг/сут 7 дней, дозу снижать в течение 2–3 месяцев по 25–50 мг в месяц. Общая длительность лечения циклофосфамидом около 12 месяцев, лицам старше 60 лет дозу снижают на 25 мг. В случае нарастающей почечной недостаточности и тяжелой АГ проводят пульс-терапию циклофосфамидом в дозе 800–1000 мг внутривенно капельно 1 раз в месяц. При клубочковой фильтрации < 30 мл/мин дозу циклофосфамида уменьшают на 50%, в тяжелых случаях интервалы между введениями уменьшают до 2–3 недель, а дозу снижают до 400–600 мг;
- *иммуноглобулин* внутривенно не является обязательным лечебным мероприятием, может быть рекомендован при рефрактерности к проводимой терапии — вводится внутривенно 0,4–2 г/кг/сут в течение 3–5 дней;
- *антиагрегантная терапия и лечение гепарином* при отсутствии противопоказаний — как было описано выше.

В. **Поддерживающая терапия** (около 2–5 лет):

- *глюкокортикостероиды:* преднизолон 5–10 мг/сут;
- *цитостатики:* азатиоприн 2 мг/кг/сут;
- *антиагрегантная терапия* (при наличии коронарита наиболее целесообразна комбинированная терапия аспирином 75 мг в сутки и клопидогрелем 75 мг 1 раз в сутки) и лечение гепарином, лучше низкомолекулярным (см. выше).

Особенности лечения узелкового полиартериита при поражении ЖКТ

При поражении желудочно-кишечного тракта Е. Н. Семенкова (2001) рекомендует следующую лечебную тактику:

- **при угрозе осложнений** (перфорации язв кишечника, кровотечений) — пульс-терапия глюкокортикостероидами (преднизолон в дозе 15 мг/кг 1 раз в день внутривенно капельно в течение 3 дней) и пульс-терапию циклофосфамидом (1000 мг внутривенно капельно однократно), при необходимости — указанная терапия повторяется через 12–14 дней;
- **в интервалах между пульсами** возможно парентеральное введение преднизолона в дозе 150–300 мг/сут.

При **остром абдоминальном синдроме** рекомендуются следующие мероприятия (Е. Н. Семенкова, 2001):

- *тяжелые абдоминалгии* в отсутствие признаков осложнений: преднизолон 150–300 мг/сут в форме внутривенных капельных инфузий;
- *панкреатит:* сандостатин по 100 мг 3 раза в день подкожно в течение 7 дней, H_2-блокаторы, омепразол; снижение дозы глюкокортикостероидов, при необходимости — оперативное лечение;
- *желудочно-кишечное кровотечение* вследствие многочисленных эрозий слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта: трансфузии донорской плазмы, инфузии глюкокортикостероидов;
- *перфорация язв* желудка, кишечника — хирургическое лечение.

Лечение артериальной гипертензии

Для нормализации артериального давления показаны гипотензивные препараты — в первую очередь ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл, рамиприл, тритаце, эналаприл и др.), салуретики (гипотиазид), индапамид, арифон, β-адреноблокаторы (кардиоселективные), при стойкой стабильной артериальной гипертензии показана комбинированная гипотензивная терапия (например, ингибитор АПФ + индапен или другие комбинации).

Лечение узелкового полиартериита, ассоциированного с инфицированием вирусом гепатита В

Методом выбора при лечении узелкового полиартериита, ассоциированного с гепатитом В, является комбинация противовирусной терапии с сеансами плазмафереза. Одновременно проводится глюкокортикостероидная терапия с быстрым снижением доз (глюкокортикостероидная терапия необходима для купирования симптомов полиартериита). Из противовирусных препаратов наиболее целесообразен ламивудин как менее токсичный по сравнению с интерфероном-α. Плазмаферез способствует удалению иммунных комплексов. Быстрое снижение доз глюкокорти-

костероидов необходимо для снижения репликации вируса гепатита В (преднизолон способствует репликации вируса в гепатоцитах) и более быстрой его элиминации.

Лечение узелкового полиартериита, ассоциированного с вирусом гепатита В, Н. А. Мухин (2009) рекомендует проводить следующим образом:

1. **Глюкокортикоиды:**
 - 1–7 дни — преднизолон 1 мг/кг/сут,
 - 8 день — преднизолон 0,5 мг/кг/сут,
 - 9 день — преднизолон 0,25 мг/кг/сут.

 Далее — ежедневное уменьшение дозы наполовину. При тяжелых формах лечение целесообразно начинать с внутривенной инфузии метилпреднизолона по 1000 мг в течение 3 дней (пульс-терапия);
2. **Плазмаферез:**
 - 1–3 неделя — 3 сеанса в неделю,
 - 4 и 5 недели — 2 сеанса в неделю, 6 неделя и до клинического выздоровления — 1 сеанс плазмафереза в неделю. Объем эксфузии 60 мл/кг. Сеансы плазмафереза должны быть обязательно прекращены, если достигнута сероконверсия;
3. **Противовирусная терапия:** с 7 дня и до достижения сероконверсии (или в течение максимум 25 недель) ламивудин 100 мг в сутки внутрь в один прием вечером до еды, после сеанса плазмафереза. Доза должна быть скорректирована при наличии хронической почечной недостаточности.

 Во время лечения противовирусными препаратами необходим контроль следующих показателей: общий анализ крови и мочи — 1 раз в 10 дней; определение в крови креатинина, билирубина, трансаминаз, γ-глютамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы — 1 раз в месяц; маркеров вируса гепатита В и С – 1 раз в 3 месяца.

В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) по ведению больных системными васкулитами (2009) также указано, что для лечения узелкового полиартериита, ассоциированного с инфицированием вирусом гепатита В, рекомендуется комбинация, включающая противовирусную терапию, плазмаферез и глюкокортистероиды.

При наличии маркеров фазы репликации вируса гепатита С противовирусная терапия проводится так, как это описано в разделе «Лечение эссенциального криоглобулинемического васкулита».

Прогноз. Согласно литературным данным, 5-летняя выживаемость на фоне комбинированной глюкокортикостероидной и цитостатической терапии составляет 60–80%, причем наиболее часто летальные исходы регистрируются на первом году заболевания. Наиболее частая причина смерти — сердечно-сосудистые осложнения. Неблагоприятные прогностические факторы: начало заболевания в возрасте старше 50 лет, поражение почек, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, развитие кардиомиопатий (А. А. Баранов, 2010).

Лечение болезни Кавасаки

Лечение внутривенными инъекциями иммуноглобулина в сочетании с приемом аспирина внутрь

В настоящее время внутривенное введение иммуноглобулина является основным методом лечения детей с болезнью Кавасаки. Установлено, что вводимый внутривенно иммуноглобулин предупреждает развитие аневризм коронарных артерий. Установлено, что внутривенный иммуноглобулин наиболее эффективен в первую неделю от начала заболевания. Применение иммуноглобулина в более поздние сроки менее эффективно.

Широкое применение получила комбинированная терапия, включающая внутривенное введение гамма-глобулина и пероральный прием аспирина.

О препаратах иммуноглобулина и механизме его действия см. выше в разделе «Внутривенный иммуноглобулин» этой главы. Наиболее распространенной методикой комбинированной терапии внутривенным иммуноглобулином и аспирином является следующая:

- иммуноглобулин внутривенно капельно в дозе 2 мг/кг массы тела ребенка 1 раз в день однократно (при необходимости повторно через 5–7 дней) +
- аспирин в суточной дозе 30–40 мг/кг до снижения повышенной температуры тела (т. е. в течение всего лихорадочного периода), затем далее в течение последующих 3 месяцев (по крайней мере не менее 6 недель) в дозе 3–5 мг/кг массы тела в день.

Антиагрегантная терапия

В последующем целесообразно проведение длительной антиагрегантной терапии, особенно при поражении коронарных артерий. Обычно применяется ацетилсалициловая кислота в дозе 3–5 мг/кг/сут (доза, угнетающая агрегацию тромбоцитов) на протяжении нескольких месяцев.

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды назначаются при резистентности к указанной терапии.

Коронарная реваскуляризация

Коронарная реваскуляризация — производится при осложнении болезни Кавасаки инфарктом миокарда. Для восстановления коронарного кровотока применяются тромболитики, гепарин (с учетом массы тела), аортокоронарное шунтирование.

Прогноз

Прогноз при болезни Кавасаки сравнительно благоприятный. Большинство больных выздоравливает. Летальность колеблется от 0,1 до 2%, смерть возможна в первые 15–45 дней заболевания и чаще всего наступает вследствие тяжелого миокардита, нарушений сердечного ритма, инфаркта миокарда, разрыва аневризмы коронарной артерии.

Диспансерное наблюдение детей, перенесших болезнь Кавасаки

Больные должны находиться на диспансерном учете у кардиолога и ревматолога. Задачи диспансерного наблюдения — своевременное оформление инвалидности, разработка режима индивидуального отдыха, занятий в школе, систематическое клинико-лабораторное обследование, контроль проводимой терапии.

Диспансерное наблюдение включает:

- врачебные осмотры 1 раз в месяц в течение 1 года, затем каждые 3 месяца в течение 2-го года, далее 1 раз в 6 месяцев;
- повторные клинико-лабораторные обследования в течение 2-го года — каждые 3 месяца, в течение 3-го года — 1 раз в полгода, затем каждые 3–5 лет в зависимости от степени риска развития сердечных осложнений;
- длительное лечение аспирином;
- ограничение физической активности;
- иммунопрофилактика инфекций (но вакцинация должна быть отложена на 11 месяцев после введения иммуноглобулина внутривенно).

Лечение гигантоклеточного (височного) артериита

Главными целями лечения гигантоклеточного артериита являются достижение клинической ремиссии, предупреждение развития сосудистых катастроф и, что особенно важно, слепоты.

Основной метод лечения — глюкокортикостероидные препараты, а при недостаточной их эффективности добавляются цитостатические средства. Дозы глюкокортикостероидов зависят от активности заболевания, степени тяжести, наличия или отсутствия признаков поражения крупных сосудов и состояния зрения.

Лечение гигантоклеточного артериита с умеренной или слабо выраженной активностью, без нарушения зрения и признаков поражения крупных сосудов

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 20–40 мг/сут в 2 приема в первой половине дня, не менее 1 месяца с последующим снижением дозы на 1,25–2,5 мг в неделю до поддерживающей дозы 5–7,5 мг/сут, которую следует принимать неопределенно долго, но не менее двух лет (обычно лечение глюкокортикостероидами весьма эффективно, что является отличительным признаком гигантоклеточного артериита);
- *цитостатические средства* при отсутствии нарушений зрения и признаков поражения крупных артерий назначаются исключительно редко (при неэффективности или непереносимости глюкокортикостероидов): циклофосфамид 25 мг/сут, или метотрексат 7,5–10 мг/нед, или азатиоприн 25–50 мг/сут. Цитостатики обычно добавляют к кортикостероидам, что позволяет легче снижать дозу глюкокортикостероидов.

Лечение гигантоклеточного артериита с высокой активностью, тяжелым течением, признаками поражения крупных артерий, с нарушением зрения

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 60–80 мг/сут в 2–3 приема в первой половине дня не менее 1 мес. с последующим снижением дозы на 2,5–5 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы, которая весьма индивидуальна и может колебаться от 7,5 мг до 15 мг/сут (принимать преднизолон в поддерживающей дозе следует не менее 2 лет);
- *цитостатическая терапия* добавляется при недостаточной эффективности глюкокортикостероидов или их непереносимости: циклофосфамид 25–50 мг/сут, или метотрексат 7,5–15 мг/нед, или азатиоприн 20–75 мг/сут.

https://t.me/medknigi

Рефрактерность к проводимой терапии и быстрое прогрессирование зрительных нарушений:

- *пульс-терапия метилпреднизолоном:* метилпреднизолон или солумедрол 1000 мг внутривенно капельно на изотоническом растворе натрия хлорида 300–400 мл в течение 35–45 мин 1 раз в день 3 дня;
- *лечение пентоксифиллином* — пентоксифиллин 200–300 мг/сут внутривенно капельно 1 раз в сутки 5–6 инфузий, затем по 600–800 мг/сут 4–6 недель, затем 200–300 мг/сут внутрь длительно, в течение нескольких месяцев.

В качестве антиагреганта в настоящее время широко рекомендуется *ацетилсалициловая кислота* в дозе 100 мг/сут длительно для профилактики кардиоваскулярных и цереброваскулярных катастроф.

Основные положения рекомендаций Британского общества ревматологов по ведению больных гигантоклеточным артериитом (2010)

1. **Лечение глюкокортикоидами** в высоких дозах должно быть назначено сразу же при появлении подозрений на гигантоклеточный артериит.
 Рекомендуются следующие стартовые дозы глюкокортикостероидов:
 - *неосложненный гигантоклеточный артериит* (отсутствие симптома перемежающейся хромоты челюстей и нарушений зрения) — 40–60 мг преднизолона в день;
 - *наступающая (прогрессирующая) потеря зрения* или amaurosis fuga (осложненный гигантоклеточный артериит) — метилпреднизолон в дозе 500–1000 мг внутривенно 1 раз в день в течение 3 дней перед приемом глюкокортикоидов внутрь;
 - *наступившая потеря зрения* — 60 мг преднизолона в день для предупреждения поражения второго глаза.

 Пациенты должны принимать терапию по предупреждению остеопороза и ингибиторы протонной помпы для профилактики гастродуоденальных осложнений.

 При использовании высоких доз глюкокортикостероидов симптоматика гигантоклеточного артериита должна быстро уменьшаться, а если этого не происходит, необходимо подумать об альтернативном диагнозе.

 Снижение дозы глюкокортикостероидов должно рассматриваться только при отсутствии клинических и лабораторных признаков активности заболевания.

 Предположительный *режим снижения доз*:
 - 40–60 мг преднизолона постоянно до устранения клинических и лабораторных симптомов (не менее 3–4 недель);
 - затем доза уменьшается на 10 мг каждые 2 недели до 20 мг;
 - затем доза снижается на 2,5 мг каждые 2–4 недели до 10 мг;
 - затем доза снижается на 1 мг каждые 1–2 месяца при отсутствии рецидива.

 Имеются пациенты, которые нуждаются в длительной терапии малыми дозами глюкокортикостероидов.
2. При отсутствии противопоказаний в лечении больных гигантоклеточным артериитом необходимо применять **малые дозы аспирина**.
3. У больных с выраженными системными проявлениями, «перемежающейся хромотой» конечностей или постоянно высокими лабораторными маркерами воспалительной активности, несмотря на адекватную глюкокортикоидную терапию, следует заподозрить **гигантоклеточный артериит с поражением крупных сосудов**. Для доказательства этого предположения надо использовать позитронно-эмиссионную томографию и магнитно-резонансное сканирование.
4. Во время лечения следует проводить **клинический и лабораторный мониторинг.** Особенно важно не пропустить следующие симптомы:
 - «перемежающуюся хромоту» челюстей и языка;
 - зрительные симптомы;
 - «перемежающуюся хромоту» конечностей, груди, асимметричный пульс;
 - симптомы полимиалгии;
 - факторы риска остеопороза и переломов;
 - другие осложнения стероидной терапии;
 - симптомы, позволяющие предположить альтернативный диагноз.

 Должны выполняться следующие исследования:
 - при каждом визите — общий (полный) анализ крови, СРП, анализ мочи, определение в крови глюкозы, электролитов;
 - каждые 2 года — рентгенография органов грудной клетки для мониторирования аортальной аневризмы (могут также применяться эхокардиография, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография);
 - костная денситометрия.

Обострение заболевания

Обострение заболевания следует заподозрить у пациентов при возврате симптоматики, развитии

ишемических осложнений, необъяснимой лихорадки или симптомов полимиалгии. Обычно при обострении увеличиваются показатели СОЭ и СРП, но эти показатели могут быть нормальными.

Обострение заболевания лечится следующим образом:

- рецидив головных болей должен лечиться прежними высокими дозами глюкокортикостероидов;
- при «перемежающейся хромоте» челюстей требуется 60 мг преднизолона;
- при появлении глазных симптомов необходимо применять 60 мг преднизолона или вводить метилпреднизолон внутривенно;
- при наличии симптомов васкулита с поражением крупных сосудов необходимо немедленно выполнить МРТ или позитронно-эмиссионную томографию и лечить по соответствующему протоколу.

При рецидиве обострения необходимо рано применить метотрексат или альтернативные иммуносупрессивные препараты.

Лечение неспецифического аортоартериита Такаясу

Основными задачами лечения аортоартериита Такаясу являются купирование иммуновоспалительного процесса в сосудистой стенке, устранение симптомов недостаточного кровоснабжения тканей и профилактика возможных осложнений.

Препаратами первого ряда являются глюкокортикостероиды, при недостаточной их эффективности добавляют цитостатические средства. Лекарственная терапия аортоартериита Такаясу определяется также степенью активности заболевания.

Лечение неспецифического аортоартериита Такаясу с минимальной (I) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 15–20 мг в сутки в 1–2 приема в первой половине дня до достижения положительного терапевтического эффекта (обычно не менее 4–6 недель) с последующим снижением дозы на 2,5 мг в неделю (иногда удается снижать на 5 мг в неделю) до минимальной поддерживающей дозы 5–7,5 мг, которую принимать следует около 2 и более лет.

При минимальной степени активности удается получить терапевтический эффект на глюкокортикоидной терапии без добавления цитостатиков. Эффективность монотерапии глюкокортикостероидами колеблется от 20 до 100% (E. Lupi-Herrera, 1977);

- *антиагреганты:* преимущественно пентоксифиллин в начале лечения 200–300 мг в сутки внутривенно капельно 5–10 инъекций, затем по 600–800 мг/сут 4–6 недель, затем по 200–300 мг/сутки в течение нескольких месяцев;
- *прямые антикоагулянты:* обычно низкомолекулярный гепарин, например, эноксапарин 40–60 мг/сут 1 раз в день подкожно в течение 4 недель.

Лечение неспецифического аортоартериита со средней (умеренной, II) степенью активности

- *Глюкокортикостероидная терапия:* преднизолон 0,5–0,6 мг/кг/сут до получения терапевтического эффекта (приблизительно около 4–6 недель) с последующим постепенным снижением дозы на 2,5 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы 5–10 мг/сут, которую следует принимать в течение 2 и более лет;
- *цитостатические средства:* большей частью при умеренной степени активности монотерапия глюкокортикостероидами малоэффективна, поэтому проводится комбинированная терапия глюкокортикостероидами и цитостатиками: метотрексат 15–20 мг/нед, при отсутствии эффекта от него проводят лечение циклофосфамидом 1 мг/кг/сут до получения терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 25 мг каждые 2–3 месяца. Лечение цитостатиками проводится в течение многих месяцев, иногда не менее 2 лет;
- синтетический аналог простагландина E_1 *альпростадил* (вазопростан) 40 мг/кг/сут внутривенно капельно 3–4 недели, применяется при развитии критической ишемии органов;
- *антиагреганты и низкомолекулярные гепарины* — аналогично тому, как было изложено при лечении заболевания с минимальной степенью активности.

Лечение неспецифического аортоартериита Такаясу с высокой (III) степенью активности

- *Глюкокортикостероидная терапия:* преднизолон 1,0 мг/кг/сут до получения терапевтического эффекта (около 4–6 недель), затем постепенное снижение дозы на 2,5 мг в неделю до мини-

https://t.me/medknigi

мальной поддерживающей дозы 5–10 мг/сут длительно (около 2 лет или более);

- *пульс-терапия метилпреднизолоном:* 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 3 дней для быстрого купирования высокой активности процесса и в качестве предоперационной подготовки больных (реконструктивные операции на пораженных сосудах). А. А. Баранов и соавт. (1996) рекомендуют повторные курсы пульс-терапии метилпреднизолоном ежемесячно в течение 9–12 месяцев, что приводит к значительному уменьшению воспалительных изменений в стенке пораженных сосудов;
- *цитостатическая терапия:* метотрексат 15–20 мг/нед, при его неэффективности циклофосфамид 1 мг/кг/сут до получения эффекта с последующим снижением дозы на 25 мг каждые 2–3 месяца, поддерживающая доза цитостатика при отсутствии побочных эффектов принимается долго (несколько месяцев, иногда до 1–2 лет). При высокой активности полезна пульс-терапия циклофосфамидом (1000 мг внутривенно капельно однократно) в комбинации с пульс-терапией метилпреднизолоном;
- *антиагрегантная терапия* пентоксифиллином (см. выше) или аспирином 75–100 мг/сут длительно, или плавиксом (клопидогрелем) 75 мг/сут в 1 прием.

Хирургическое лечение

Общепринята точка зрения, согласно которой хирургические вмешательства на аорте и магистральных артериях следует проводить при наличии показаний в первые 5 лет болезни.

Основными *показаниями к хирургическому лечению* являются:

- стенозы и окклюзии почечных артерий (проводится транслюминальная ангиопластика, при отсутствии эффекта или рестенозах — эндопротезирование почечных артерий);
- расслоение аневризмы брюшной аорты;
- гемодинамически значимые стенозы или окклюзии сонных артерий;
- коарктация аорты;
- выраженное стенозирование коронарных артерий и прогрессирующая стенокардия (производится аортокоронарное шунтирование).

Проводить хирургическое лечение следует в неактивную фазу болезни, после предварительной активной противовоспалительной терапии, включая пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом.

Симптоматическая терапия

Лечение артериальной гипертензии проводится ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами рецепторов антигтензина II, антагонистами кальция, β-адреноблокаторами, салуретиками. Следует отметить, что при двустороннем стенозе почечных артерий ингибиторы ангиотензина II противопоказаны.

При появлении симптоматики снижения мозгового кровотока вследствие поражения сонных артерий целесообразно лечение кавинтоном, нормализующим кровоток в сосудах головного мозга. При появлении стенокардии проводится антиангинальная терапия.

Прогноз артериита Такаясу зависит от выраженности поражения артерий, эффективности лечения. 5-летняя выживаемость больных составляет около 80%. При наличии тяжелой артериальной гипертензии, аневризмы аорты, недостаточности клапана аорты прогноз значительно ухудшается. Основные причины смерти больных: инфаркт миокарда, инсульты.

Лечение облитерирующего тромбангиита

Категорический отказ от курения

Отказ от курения является самым эффективным методом предупреждения прогрессирования заболевания.

Лечение облитерирующего тромбангиита с минимальной (I) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 5–7,5 мг/сут в 1 прием в первой половине дня до достижения оптимального эффекта и далее в течение многих месяцев;
- *цитостатические препараты:* циклофосфамид 25–50 мг/сут или метотрексат 7,5–15 мг/нед, или азатиоприн 50–100 мг/сут. Лечение проводится в комбинации с преднизолоном в течение многих месяцев;
- синтетический аналог простациклина (простациклин вырабатывается эндотелиоцитами, обладает вазодилатирующим и антиагрегационным эффектами) — *илопрост* внутривенно капельно 2 нг/кг/мин в течение 6 часов, курс 3–4 недели. Препарат может оказаться эффективным даже при критической ишемии нижних конечностей;

- препарат простагландина E_1 *альпростадил* — вазопростан 40 мг/кг/сут внутривенно капельно 1 раз в день в течение 3–4 недель (препарат обладает вазодилатирующим эффектом);
- *антиагреганты:* аспирин 75–150 мг 1 раз в день в течение многих месяцев; пентоксифиллин вначале внутривенно капельно 200–300 мг/сут в 200 мл физиологического раствора 10–15 инъекций на курс, затем внутрь 600–800 мг/сут в течение 6 недель, далее возможно снижение дозы до 300 мг/сут;
- *низкомолекулярный гепарин* эноксапарин до 1 мг/кг/сут подкожно 1 раз в день в течение 4–6 недель.

Лечение облитерирующего тромбангиита с умеренной (II) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 10–20 мг/сут в 1–2 приема в первой половине дня, не менее 2 месяцев подряд (до достижения положительного эффекта), далее постепенное снижение дозы по 1,25–2,5 мг в неделю до поддерживающей дозы 5–75 мг/сут, которую следует принимать в течение многих месяцев (иногда 1–2 года);
- *цитостатические средства:* циклофосфамид 50–100 мг/сут или метотрексат 20–25 мг/нед, или азатиоприн 50–100 мг/сут длительно;
- *синтетические аналоги простациклина*, простагландина E_1, *антиагреганты*, низкомолекулярные *гепарины* — см. в разделе «Лечение облитерирующего тромбангиита с минимальной активностью».

Лечение тромбангиита с выраженной (III) степенью активности и прогрессирующим течением

А) **Эскалационная терапия:**

- *плазмаферез* 7–10 сеансов с удалением плазмы в объеме 60 мл/кг с замещением ее равным объемом 5% раствора альбумина;
- *пульс-терапия метилпреднизолоном* 1000 мг 1 раз в день внутривенно капельно в течение 3 дней. Многие рекомендуют дополнить пульс-терапию метилпреднизолоном пульс-терапией циклофосфамидом (10 мг/кг/сут) 1 раз в месяц. Возможны повторные курсы пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом (иногда в течение 3–6 месяцев).

Б) **Индукционная терапия:**

- *преднизолон* 0,25–0,35 мг/кг/сут (некоторые исследователи увеличивают дозу до 1 мг/кг/сут) в 1–2 приема до достижения эффекта, затем дозу постепенно снижают по 1,25–2,5 мг/нед до минимальной поддерживающей дозы 7,5–10 мг/сут 4–6 мес.;
- *цитостатики:* циклофосфамид 1–2 мг/кг/сут внутрь 7–10 дней с последующим уменьшением, при быстром прогрессирующем течении — 4 мг/кг/сут в течение 3 дней, затем 2 мг/кг/сут 7 дней. Снижение дозы медленное, в течение 2–3 месяцев по 25 мг в месяц. Общая длительность лечения циклофосфамидом не менее 12 мес.;
- *иммуноглобулин* внутривенно вводится при рефрактерности к иммунодепрессантам в дозе 0,4–2 мг/кг/сут в течение 3–5 дней, при необходимости инфузии можно повторять 1 раз в месяц.

В) **Поддерживающая терапия:**

- *преднизолон* 5–10 мг/сут в 1 прием в первой половине дня;
- *цитостатики:* азатиоприн 2 мг/кг/сут;
- *синтетические аналоги простациклина, простагландина E_1, антиагреганты, низкомолекулярные гепарины* применяют так же, как при минимальной активности процесса.

Поддерживающую терапию иногда приходится проводить около 2–5 лет.

Хирургическое лечение

Проводятся реконстуктивные операции на сосудах при развитии критической ишемии нижних конечностей, но при этом, к сожалению, часто отмечается облитерация или тромбирование протезов, шунтов. В некоторых случаях наблюдается положительный, но нестойкий эффект поясничной симпатэктомии.

Прогноз заболевания неблагоприятный, потому что без адекватного и своевременного лечения у 70–80% больных в течение первых трех лет приходится выполнять ампутации пальцев ног, реже — рук. Особенно неблагоприятен прогноз у лиц, продолжающих курить. Смертность больных составляет около 4% в год. Летальные исходы особенно часто наблюдаются при поражении сосудов кишечника, тромбэмболии ветвей легочной артерии.

Лечение болезни Бехчета

Выбор лечебных средств определяется степенью активности заболевания, фазой болезни (ремиссия, рецидив), выраженностью клинических проявлений, степенью поражения глаз.

https://t.me/medknigi

Лечение глюкокортикостероидами

Глюкокортикостероиды являются препаратами первого ряда в лечении больных с болезнью Бехчета и могут использоваться местно и в виде системной терапии.

Местно глюкокортикостероиды применяются в виде глазных капель (преднизолон 0,5% раствор, дексаметазон 0,1% раствор) 3–6 раз в день, а в тяжелых случаях увеита глюкокортикостероидные капли закапывают каждый час, по мере улучшения частоту закапывания уменьшают. Местное лечение глюкокортикостероидами продолжается 6–8 недель. Местно глюкокортикостероиды применяют также при язвах ротовой полости и половых органов в виде мазей.

При обострении заднего увеита, вовлечении стекловидного тела, отеке макулы применяется парабульбарное введение глюкокортикостероидов.

Показаниями к системной глюкокортикостероидной терапии являются:
- задний увеит, панувеит;
- выраженный васкулит сетчатки;
- поражение желудочно-кишечного тракта;
- поражение центральной нервной системы.

Глюкокортикостероиды применяют внутрь в дозе 1–2 мг/кг/сут (преднизолон) при высокой активности процесса и 0,5 мг/кг/сут при умеренной активности заболевания до получения терапевтического эффекта. Затем дозу снижают на 2,5–1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы 7,5–10 мг, которую принимают несколько месяцев.

Показания к пульс-терапии метилпреднизолоном (внутривенно капельно 1000 мг в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 35–45 мин. 1 раз в день 3 дня подряд):
- тяжелое двустороннее поражение глаз;
- поражение центральной нервной системы;
- поражение желудочно-кишечного тракта.

Лечение цитостатиками

Большинству больных болезнью Бехчета приходится проводить комбинированную терапию глюкокортикостероидами и цитостатическими препаратами. Добавление цитостатических препаратов особенно показано при:
- тяжелом переднем и заднем увеите;
- поражении центральной нервной системы;
- поражении желудочно-кишечного тракта и других висцеритах.

Применяют следующие **цитостатические препараты**:
- *циклофосфамид* — 2 мг/кг/сут внутрь (при отсутствии язвенного стоматита), к снижению дозы приступают при улучшении состояния и постепенно переходят на поддерживающую дозу 50–100 мг/сут (снижение дозы производится на 25 мг каждые 2–3 месяца). Продолжительность лечения поддерживающими дозами циклофосфамида не определена, но лечение продолжается в течение многих месяцев под контролем анализа крови. Внутривенная пульс-терапия циклофосфамидом (1000 мг внутривенно капельно 1 раз в 3–4 недели) в комбинации с пульс-терапией метилпреднизолоном показана при тяжелом поражении глаз, особенно при васкулите сетчатки, а также при тромбозе верхней полой вены, синдроме Бадда-Киари;
- *метотрексат* применяется в дозе 7,5–10 мг/нед в течение многих месяцев; установлена его эффективность при суставных проявлениях, а также при резистентных формах слизисто-кожных проявлений и при прогрессирующем поражении центральной нервной системы;
- *азатиоприн* (имуран) в суточной дозе 50–150 мг уменьшает частоту рецидивов и подавляет воспаление при заднем увеите, способствует сохранению зрения, применяется длительно при хорошей переносимости — 6–12 месяцев;
- *хлорамбуцил* (хлорбутин, лейкеран) — в дозе 0,1–0,2 мг/кг/сут применяется длительно, в течение 1–2 лет, существенно уменьшает признаки увеита и поражения центральной нервной системы (Tricoulis, 1976);
- *циклоспорин А* — в последние годы применяется достаточно часто, особенно при поражении глаз, способствует уменьшению частоты и тяжести обострений увеита, уменьшению выраженности кожно-слизистых и суставных проявлений. Назначается в дозе 5 мг/кг/сут, при достижении эффекта доза понижается до 3 мг/кг/сут и даже до 1 мг/кг/сут. Длительность лечения колеблется, согласно литературным данным, от 3 месяцев до 3 лет. Подробно о циклоспорине и его побочных эффектах см. с. 1095.

Лечение колхицином

В настоящее время колхицин рассматривается как базисный препарат для лечения болезни Бехчета. Механизм действия колхицина при болезни Бехчета окончательно не выяснен, но предполагаются следующие аспекты:
- угнетение функции нейтрофильных лейкоцитов (они активно участвуют в патогенезе болезни Бехчета);

- торможение активации клеточного иммунного ответа;
- ингибирование повышенной супероксидной окислительной активности лейкоцитов.

Назначается колхицин в дозе 1,0–1,5 мг/сут, обычно в сочетании с глюкокортикоидами. Подробно о колхицине см. в главе «Лечение подагры».

Лечение интерфероном-α

Применение интерферона-α при болезни Бехчета обсуждается в связи с иммуномодулирующим эффектом препарата. Показанием к назначению является тяжелый, рефрактерный к лечению увеит. Применяется в комбинации с глюкокортикостероидной и цитостатической терапией. Как указывает З. С. Алекберова (2008), доза интерферона-α чаще всего 6 млн. ЕД 3 раза в неделю подкожно в течение 3 месяцев. Под влиянием комбинированной терапии интерфероном-α и малыми дозами преднизолона возможна полная ремиссия васкулита сетчатки.

Лечение инфликсимабом

Лечение инфликсимабом (химерным моноклональным антителом к фактору некроза опухоли-α) стали проводить в связи с установленной ролью фактора некроза опухоли-α в развитии болезни Бехчета.

Инфликсимаб вводят внутривенно капельно в дозе 5 мг/кг на 1-й, 2-й, 6-й неделе и далее 1 раз каждые 8 недель в течение 1 года до достижения полной ремиссии увеоретинита. Инфликсимаб купирует не только признаки поражения глаз, но практически и все остальные проявления болезни Бехчета. Подробно об инфликсимабе и его побочных эффектах см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

Нестероидные противовоспалительные препараты применяются лишь при остром и хроническом артрите у больных с болезнью Бехчета. Предпочтение отдается препаратам, селективно блокирующим циклооксигеназу-2 в связи со значительно меньшим повреждающим влиянием на слизистую оболочку желудка и кишечника (это препараты нимесулид, мовалис, мелоксикам, целебрекс и др.). Подробно о нестероидных противовоспалительных препаратах см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Основные положения рекомендаций EULAR по лечению болезни Бехчета (2008)

В документе приведены 9 рекомендаций по ведению больных болезнью Бехчета.

1. Любому больному болезнью Бехчета с воспалительным процессом задних сегментов глаза наначают лечение, включающее:
 - азатиоприн и
 - системные глюкокортикостероиды.

 Поражение глаз, к сожалению, имеет тенденцию к рецидивированию и может привести к необратимым изменениям и даже потере зрения. Подавление воспаления и предупреждение рецидивов поражения глаз должно быть первоочередной задачей.

 Глюкокортикоиды (локальная и системная терапия) быстро подавляют воспаление, но могут вызывать такие побочные эффекты, как глаукома и катаракта.

 Азатиоприн рассматривается как первый препарат (первоначальный) в лечении глазных поражений при болезни Бехчета.

 Азатиоприн в дозе 2,5 мг/кг/сут уменьшает частоту обострений увеита и стабилизирует остроту зрения.
2. При тяжелом поражении глаз со снижением остроты зрения на >2 пункта по шкале 10/10 или поражении сетчатки (васкулиты сетчатки или вовлечение макулы) назначают:
 - циклоспорин А 2–5 мг/кг/сут или
 - инфликсимаб в сочетании с азатиоприном и глюкокортикостероидами;
 - альтернатива — интерферон-α с глюкокортикостероидами или без них.

 Циклоспорин в этих случаях дает быстрый терапевтический эффект и является препаратом выбора, при его приеме улучшается зрение, снижается частота и тяжесть обострений. Следует помнить о побочных эффектах циклоспорина — артериальной гипертензии и нефротоксичности.

 Инфликсимаб — многообещающий препарат при тяжелом поражении глаз, особенно в сочетании с другими иммунодепрессантами.

 Интерферон-α изолированно или в комбинации с глюкокортикостероидами рассматривается как второй препарат выбора при поражении глаз.

 Интерферон-α2a более эффективен, чем интерферон-α2b. Интерферон-α2a не используется в комбинации с азатиоприном из-за возможности развития миелосупрессии.

https://t.me/medknigi

3. При тромбозе верхней полой вены, синдроме Бадда-Киари применяют:
 - циклофосфамид в виде ежемесячных циклов.

 При венозном тромбозе конечностей применяют азатиоприн 2,5 мг/кг/сут.

 При аневризмах легочных и периферических артерий применяют:
 - пульс-терапию циклофосфамидом ежемесячно и высокие дозы глюкокортикостероидов;
 - лечение циклофосфамидом в течение 2 лет с переходом в последующем на азатиоприн.

 Первичной патологией, приводящей к венозному тромбозу при болезни Бехчета, является воспаление сосудистой стенки. Системная иммуносупрессия уменьшает это воспаление и снижает риск повторных венозных тромбозов и развития венозного посттромбофлебитического синдрома.
4. Доказательств эффективности антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков при глубоком венозном тромбозе нет. Эти препараты при болезни Бехчета не рекомендуются.
5. Лечение желудочно-кишечных нарушений не базируется на доказательных рекомендациях. Используют сульфасалазин, глюкокортикостероиды, азатиоприн, ингибиторы фактора некроза опухоли-α.

 Поражение желудочно-кишечного тракта при болезни Бехчета бывает редко, но может осложниться кровотечением и перфорацией язв кишечника, что требует неотложного хирургического лечения. При отсутствии неотложной хирургической ситуации должно быть проведено лечение иммунодепрессантами.
6. Большинству больных болезнью Бехчета с артериитом может быть рекомендован колхицин в суточной дозе 1–2 мг.

 Артрит при болезни Бехчета обычно транзиторный, умеренно выраженный, без деформаций и эрозий, чаще поражаются крупные суставы (коленные, голеностопные).
7. При паренхиматозном поражении центральной нервной системы показаны следующие препараты (отсутствуют контролируемые исследования по их применению):
 - глюкокортикостероиды;
 - ингибиторы фактора некроза опухоли-α;
 - азатиоприн;
 - циклофосфамид;
 - метотрексат;
 - интерферон-α.

 При тромбозе венозных синусов мозга рекомендуются глюкокортикостероиды.

 При паренхиматозном поражении центральной нервной системы применяется пульс-терапия метилпреднизолоном в период обострения с последующей пероральной поддерживающей терапией глюкокортиостероидами в течение срока больше 2–3 месяцев. Могут быть назначены иммунодепрессанты для профилактики обострений и прогрессирования.

 Имеются исследования по эффективности использования азатиоприна 2,5 мг/кг/сут или, в более тяжелых случаях, пульс-терапии циклофосфамидом. В наиболее резистентных случаях используют антагонисты фактора некроза опухоли-α и интерферон-α.
8. Циклоспорин А не применяется у больных с болезнью Бехчета при поражении центральной нервной системы в связи с высокой нейротоксичностью.
9. Лечение кожных проявлений и поражения слизистых оболочек зависит от их выраженности:
 - локальное применение глюкокортикостероидов должно рассматриваться как лечение первого ряда при изолированных оральных и генитальных язвах;
 - колхицин является преимущественным препаратом при развитии узловатой эритемы;
 - в случае резистентности применяются азатиоприн, ингибиторы фактора некроза опухоли-α, интерферон-α.

Основные положения рекомендаций EULAR по ведению больных системным васкулитом с поражением сосудов крупного калибра (2009)

1. При подозрении на артериит Такаясу рекомендуются клинические исследования и использование методов визуализации артериального русла (уровень доказательности — 3, сила рекомендаций С). В качестве визуализирующих методов могут быть использованы магнитно-резонансная ангиография, позитронно-эмиссионная томография и традиционная ангиография.
2. Биопсия височной артерии должна производиться, если предполагается диагноз гигантоклеточного артериита, но не должна откладывать лечение. Контрлатеральная биопсия не является рутинным показанием (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).
3. Рекомендуется раннее лечение высокими дозами глюкокортикостероидов для индукции

ремиссии васкулита с поражением артерий крупного калибра (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Начальная доза преднизолона составляет 60 мг/кг/сут, через месяц она постепенно снижается, в течение 3 месяцев колеблется в пределах 10–15 мг/день. Поддерживающая терапия не должна проводиться альтернирующим методом, это может вызвать обострение. Все пациенты, получающие глюкокортикостероиды, должны получать профилактическое лечение с целью предупреждения остеопороза.

4. Иммунодепрессанты должны рассматриваться как дополнительная терапия в лечении васкулита с поражением крупных артерий (уровень доказательности для гигантоклеточного артериита — 1А, сила рекомендаций — В. Уровень доказательности для артериита Такаясу — 3, сила рекомендаций — С).

 Гигантоклеточный артериит необходимо длительно лечить глюкокортикостероидами. Показана умеренно выраженная роль метотрексата (10–15 мг/нед) в уменьшении зависимости от глюкокортикостероидов и их кумулятивной дозы. Комбинация инфликсимаба и глюкокортикостероидов не должна рекомендоваться в лечении гигантоклеточного артрериита, так как не уменьшает риск обострений по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами.

 Аортоартериит Такаясу может оставаться активным на субклиническом уровне, несмотря на глюкокортикостероидную терапию. Азатиоприн в дозе 2 мг/кг/сут и метотрексат в дозе 20–25 мг/нед могут быть назначены дополнительно у больных с болезнью Такаясу. Добавление этих препаратов к глюкокортикостероидам может помочь в улучшении контроля за заболеванием и уменьшить кумулятивную дозу глюкокортикоидов. Циклофосфамид также применялся в некоторых исследованиях для лечения взрослых больных с болезнью Такаясу при наличии резистентности к глюкокортикостероидам.

5. Необходимо проводить мониторинг клинических симптомов и показателей маркеров воспаления во время лечения больных васкулитом с поражением крупных сосудов (уровень доказательности 3, сила рекомендаций — С).

 При артериите Такаясу необходимо осуществлять мониторинг, включающий МРТ, позитронно-эмиссионную томографию, ультрасонографию сонных и подключичных артерий, однако все методы нуждаются в валидации для использования с целью мониторинга при васкулите. Все пациенты с артериитом Такаясу нуждаются в длительной термометрии.

 У пациентов с гигантоклеточным артериитом обострение обычно ассоциируется с увеличением СОЭ и СРП. У больных с гигантоклеточным артериитом необходимо произвести визуализацию аорты, особенно у пациентов с аускультативными признаками недостаточности клапана аорты, потому что возможно субклиническое течение аневризмы аорты с расслоением у 9–18% больных.

 У пациентов с наличием симптоматики, но с нормальным уровнем маркеров воспаления необходимо обсудить возможность альтернативного диагноза. Пациентов с клинической ремиссией на фоне непрерывной терапии, у которых только недавно закончилось обострение, необходимо лечить как новых больных. Увеличение дозы глюкокортикоидов на 5–10 мг/день может быть достаточным для лечения обострения. Увеличение дозы глюкокортикоидов до 1 мг/кг/сут (полной дозы, вызывающей ремиссию) не является обычно необходимым, если отсутствует поражение глаз или нервной системы.

6. Всем пациентам с гигантоклеточным артериитом рекомендуется прием малых доз аспирина (уровень доказательности — 3, сила рекомендаций — С).

 Пациенты с гигантоклеточным артериитом имеют высокий риск развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений. Прием низких доз аспирина (75–150 мг/день) предупреждает развитие таких осложнений и должен быть рекомендован всем больным при отсутствии противопоказаний. При приеме аспирина необходима гастродуоденальная протекция.

7. Реконструктивная хирургия при артериите Такаясу должна проводиться только в неактивной фазе и должна быть обсуждена в экспертных центрах (уровень доказательности — 3, сила рекомендаций — С).

 Артериальная реконструкция и шунтирование могут понадобиться у 70% больных с артериитом Такаясу для увеличения резервных возможностей, например, при реноваскулярной гипертензии. Реконструктивные операции, выполненные специалистами, имеют хороший исход, но чаще применяются хирургические вмешательства для ревизии. Оперативные элективные вмешательства должны выполняться только в фазе ремиссии.

Характеристику уровня доказательности и класса (силы) рекомендаций см. в главе «Лечение анкилозирующего спондилита».

https://t.me/medknigi

Основные положения рекомендаций EULAR по ведению больных с васкулитом с поражением мелких и средних сосудов (2009)

1. Ведение больных первичными васкулитами мелких и средних сосудов рекомендуется осуществлять в тесном контакте с центрами, имеющими достаточный опыт в данной области (уровень доказательности 3, сила рекомендации D).
2. Исследования антител к цитоплазме нейтрофилов (как с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции, так и посредством иммуноферментного анализа) следует проводить в соответствии с клинической ситуацией (уровень доказательности 1А, сила рекомендации А).

 Определение АНЦА методом непрямой иммунофлюоресценции должно производиться с выделением их типов (цитоплазматических или перинуклеарных). Определение цитоплазматических АНЦА к протеиназе 3 или перинуклеарных АНЦА к миелопероксидазе является высокоспецифичным и чувствительным методом диагностики АНЦА-ассоциированных васкулитов. Цитоплазматические АНЦА (антитела к протеиназе 3) наиболее часто обнаруживаются при гранулематозе Вегенера, перинуклеарные АНЦА (к миелопероксидазе) наиболее характерны для микроскопического полиартериита и синдрома Чарджа-Стросса.

 Отсутствие позитивного результата на АНЦА не исключает диагноз васкулита; у пациентов с менее тяжелым течением заболевания, особенно с изолированным гранулематозом верхних или нижних дыхательных путей, АНЦА могут не обнаруживаться.
3. Положительные данные биопсии играют большую роль в подтверждении диагноза васкулита. В случае подозрения на васкулит биопсию рекомендуется выполнять как для подтверждения диагноза, так и для последующей оценки больных этим заболеванием (уровень доказательности 3, сила рекомендации — С).

 Гистопатологические доказательства считаются золотым стандартом диагностики васкулита. Диагностическая биопсия выявляет гранулему или васкулит (или гломерулонефрит в биоптатах почки) более чем у 70% больных. Биопсия почек у больных с гранулематозом Вегенера и активной болезнью почек выявляет сегментарные некрозы более чем в 85% случаев и экстракапиллярную пролиферацию более чем у 90% больных. Биопсия особенно полезна у больных с негативным тестом на АНЦА в сыворотке крови. В отдельных ситуациях, например, при вовлечении почек, может понадобиться повторная биопсия для оценки ответа на лечение, для диагностики обострения и хронического повреждения. Биопсия помогает также при дифференциальной диагностике.
4. При каждом визите больного рекомендуются углубленное клиническое обследование, анализ мочи и другие базисные лабораторные тесты (уровень доказательности — 3, сила рекомендации — С).

 Первичные системные васкулиты характеризуются мультиорганными поражениями. Очень важно провести углубленное последовательное клиническое исследование больно́го с подозрением на васкулит. Исследование может быть облегчено с помощью специальных анкет, содержащих наиболее характерные признаки поражения различных систем при васкулитах. Такие углубленные клинические исследования должны быть выполнены при каждом визите, что позволит выявить новые органные поражения.

 Анализ мочи должен выполняться у каждого больного при каждом визите с целью выявления инфекции, обострения почечной патологии, осложнений со стороны мочевого пузыря при лечении циклофосфамидом.

 Воспалительные маркеры и показатели функционального состояния почек должны исследоваться 1 раз в 1–3 месяца для мониторирования течения заболевания и ответа на проводимое лечение. Необходимо производить также общий анализ крови и определять показатели функциональной способности печени для выявления токсического действия препаратов. Острые случаи падения количества лейкоцитов или прогрессирующая лейкопения могут вынудить снизить дозу иммунодепрессантов или прервать иммунодепрессантную терапию. Нарушение функции почек также может свидетельствовать о нефроповреждающем действии иммунодепрессантов. Периодически необходимо проверять гликемию у пациентов, получающих глюкокортикостероиды.
5. При выборе тактики лечения больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами рекомендуется разделять по степени тяжести (уровень доказательности 2В, сила рекомендации В).

 Европейская группа по изучению системных васкулитов выделила группы больных в зави-

https://t.me/medknigi

Таблица 78.23. Категории больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами согласно Европейской группе по изучению васкулитов

Категория	Определение
Локальный	Поражение верхних и/или нижних дыхательных путей без вовлечения других систем или общих симптомов
Ранний системный	Другие проявления без поражения жизненно важных органов
Генерализованный	Поражение почек или других жизненно важных органов, креатинин сыворотки < 500 мкмоль/л
Тяжелый	Недостаточность почек или других жизненно важных органов, креатинин сыворотки < 500 мкмоль/л
Рефрактерный	Прогрессирующее течение заболевания независимо от лечения глюкокортикостероидами и циклофосфамидом

симости от степени тяжести и ответа на проводимое лечение (**табл. 78.23**).

Лечащий врач должен понимать, что категория больных может измениться и тогда понадобится модификация лечения. Например, пациент с ранним системным АНЦА-ассоциированным васкулитом лечится метотрексатом, но этому же пациенту может понадобиться лечение циклофосфамидом при поражении жизненно важных органов.

6. Для индукции ремиссии при первичном генерализованном васкулите мелких и средних сосудов рекомендуется комбинация циклофосфамида (внутривенно или перорально) и глюкокортикоидов (уровень доказательности для гранулематоза Вегенера и микроскопического полиангиита — 1А, сила рекомендаций — А; уровень доказательности для узелкового панартерита и синдрома Чарджа-Стросса — 1В, сила рекомендаций А).

Комбинированная терапия циклофосфамидом 2 мг/кг/сут (максимально 200 мг/сут) и преднизолоном 1 мг/кг/сут (максимально 60 мг/сут) успешно применяется для индукции ремиссии АНЦА-ассоциированных васкулитов. Установлено, что пульс-терапия циклофосфамидом, вероятно, более эффективно вызывает ремиссию, чем постоянная пероральная терапия, и имеет меньший риск развития побочных эффектов (de Groot и соавт., 2001). Вместе с тем пульсовая терапия может ассоциироваться с более высоким риском развития обострения. Европейская группа по изучению васкулита разработала следующую методику пульс-терапии циклофосфамидом: циклофосфамид вводится внутривенно в дозе 15 мг/кг (максимально 1,2 г) каждые 2 недели 3 раза, затем через каждые 3 недели — следующие 3–6 пульсов. Дозы циклофосфамида регулируются с учетом возраста больных и уровня креатинина в крови (табл. 78.22).

У больных узелковым полиартериитом и синдромом Чарджа-Стросса комбинация циклофосфамида и глюкокортикоидов лучше контролирует течение заболевания, чем монотерапия глюкокортикоидами, но долговременная выживаемость не меняется в зависимости от монотерапии глюкокортикоидами или комбинированной терапии с циклофосфамидом. Комбинированная терапия глюкокортикостероидами и циклофосфамидом вызывает ремиссию у больных узелковым панартериитом более чем на 18 месяцев (Guillevin и соавт., 1995).

При проведении внутривенной пульс-терапии циклофосфамидом требуется назначение противорвотной терапии (рутинное мероприятие). Метаболиты циклофосфамида оказывают токсическое влияние на эпителий мочевыводящих путей и могут вызывать при кратковременной терапии циклофосфамидом геморрагический цистит, а при длительной терапии — злокачественное новообразование (рак мочевого пузыря). Больные должны много пить или получать жидкости внутривенно для растворения токсичных метаболитов в моче. Больные, получающие пульс-терапию циклофосфамидом, должны получать внутрь или внутривенно препарат месна (2-меркаптоэтансульфонат натрий), который связывается с токсичным метаболитом циклофосфамида акролеином и превращает его в нетоксичное соединение. Месна также замедляет распад 4-гидроксиметаболитов с последующим уменьшением в моче токсичных продуктов акролеина. Месна может оказывать также благоприятное влияние и при постоянном пероральном длительном приеме циклофосфамида.

В ходе лечения циклофосфамидом необходим

постоянный мониторинг количества лейкоцитов, возможно изменение дозы препарата и длительности терапии в зависимости от стабильности и выраженности лейкопении.

С целью профилактики пневмоцистной инфекции во время лечения циклофосфамидом всем больным рекомендуется прием триметоприм/сульфаметоксазола (800/160 мг через день или 400/80 мг ежедневно) при отсутствии противопоказаний.

7. Для индукции ремиссии при АНЦА-ассоциированных васкулитах без поражения жизненно важных органов рекомендуется использовать комбинацию метотрексата (внутрь или парентерально) и глюкокортикоидов как менее токсичную по сравнению с циклофосфамидом (уровень доказательности 1В, сила рекомендации В).

 Метотрексат (20–25 мг/нед, внутрь или парентерально) может быть альтернативой циклофосфамиду у пациентов с менее тяжелым заболеванием и нормальной функцией почек. Следует начинать с дозы 15 мг/нед и повышать ее до 20–25 мг/нед в течение 1–2 месяцев при хорошей переносимости. В рандомизированных исследованиях показана равнозначная возможность метотрексата и циклофосфамида вызывать ремиссию, но для достижения ремиссии при использовании метотрексата может понадобиться больше времени у пациентов с вовлечением легких. Благоприятное влияние оказывает добавление фолиевой или фолиновой кислоты.

8. В период индукции ремиссии показано применение высоких доз глюкокортикоидов как важная часть терапии (уровень доказательности 3, сила рекомендации — С).

 Обычно назначают преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут, эту начальную дозу дают в течение месяца и дальше она не должна снижаться ниже дозы 15 мг/сут в течение первых трех месяцев. Доза глюкокортикоидов должна постепенно доводиться до поддерживающей 10 мг/сут и даже ниже во время ремиссии. Если необходимо получить быстрый эффект, можно использовать внутривенное введение метилпреднизолона в дополнение к пероральному приему преднизолона как часть терапии для индукции ремиссии. Всем пациентам необходимо проводить профилактику остеопороза.

9. Плазмаферез рекомендуется применять для лечения определенного числа пациентов с быстропрогрессирующим гломерулонефритом в качестве процедуры, улучшающей прогноз в отношении сохранения функции почек (уровень доказательности 1 В, сила рекомендаций — А).

 Плазмаферез улучшает функцию почек у пациентов с тяжелым поражением почек (уровень креатинина сыворотки >500 мкмоль/л), когда подключается к постоянной пероральной терапии циклофосфамидом и глюкокортикоидами.

10. В период поддержания ремиссии рекомендуется использовать комбинацию низких доз глюкокортикоидов и азатиоприна, или лефлуномида, или метотрексата (уровень доказательности для азатиоприна — 1В, лефлуномида — 1В, метотрексата — 2В; сила рекомендации для азатиоприна — А, лефлуномида — В, метотрексата — В).

 Длительная терапия циклофосфамидом успешно применяется для поддержания ремиссии, но неблагоприятным эффектом долговременной терапии циклофосфамидом является его токсичность. Азатиоприн (2 мг/кг/сут) менее токсичен, чем циклофосфамид, и эффективен в течение 18 месяцев по предупреждению обострений. Метотрексат (20–25 мг/нед) эффективен как поддерживающая терапия после индукции ремиссии циклофосфамидом (если уровень креатинина сыворотки крови <130 мкмоль/л). Лефлуномид (20–30 мг/день) может быть более эффективен, чем метотрексат в поддержании ремиссии, но возможны более частые побочные эффекты.

 Поддерживающая терапия для сохранения ремиссии должна продолжаться не менее 18 месяцев, а в соответствии с последними рекомендациями Британского общества ревматологов — не менее 24 месяцев. Раннее прекращение лечения ассоциируется с высоким риском обострения.

 Добавление триметоприма/сульфаметоксазола (800/160 мг два раза в день) к стандартной поддерживающей терапии может уменьшить риск обострений при гранулематозе Вегенера. В виде монотерапии он неэффективен для поддержания ремиссии.

 Глюкокортикостероиды должны применяться в поддерживающей дозе 10 мг/день (или меньше) по преднизолону во время ремиссии.

11. Альтернативную иммуносупрессивную терапию для лечения васкулитов следует назначать больным, у которых не удалось достичь ремиссии или наблюдались обострения при приеме максимальных доз стандартной терапии. Данные о таких больных следует передавать в экспертные центры для определения тактики их дальнейшего ведения или включения в клини-

Таблица 78.24. Альтернативные препараты для индукции ремиссии в периоде обострения при рефрактерном или персистирующем течении

Препарат	Доза
Внутривенный иммуноглобулин	2 г/кг в течение 5 дней
15-Деоксипергалин	0,5 мг/кг/день до снижения количества лейкоцитов до 3000/мкл, затем ожидают повышения количества лейкоцитов ≥4000/мкл и повторяют в той же дозе до 6 циклов
Антимоноцитарный глобулин	2,5 мг/кг/день в течение 10 дней в соответствии с количеством лимфоцитов: если лимфоцитов <150/мкл, препарат не вводят, если количество лимфоцитов 150-300/мкл – вводят 1,5 мг/кг/день, при количестве лимфоцитов >300/мкл назначается полная доза
Инфликсимаб	3-5 мг внутривенно капельно 1 раз в 2 месяца
Микофенолата мофетил	2 г/день
Ритуксимаб	375 мг/м² поверхности тела еженедельно 4 недели

ческие исследования (уровень доказательности — 3, сила рекомендации — С).

Пациентам с персистирующей низкой активностью, у которых не удается добиться ремиссии, можно рекомендовать иммуноглобулин внутривенно.

Перед началом терапии надо определить уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови, потому что у пациентов с селективным дефицитом IgA может развиться анафилактическая реакция на введение иммуноглобулина G, а предшествующая гипергаммаглобулинемия может привести к чрезмерной вязкости крови. Для больных с прогрессирующим заболеванием, несмотря на оптимальную терапию, оптимальная альтернативная терапия включает такие условно иммуносупрессивные агенты, как микофенолата мофетил, 15-деоксипергалин и биологические агенты — антимоноцитарный глобулин, инфликсимаб, ритуксимаб (**табл. 78.24**).

12. Рекомендуется иммуносупрессивная терапия больным эссенциальным криоглобулинемическим васкулитом без инфицирования вирусом гепатита С (уровень доказательности — 4, сила рекомендации — С).

Больные должны лечиться комбинацией иммунодепрессантов и глюкокортикоидов так же, как предлагается в этом руководстве лечить гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, васкулит Чарджа-Стросса.

Ритуксимаб с успехом применяется в лечении криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с вирусом гепатита С, но оказывает также благоприятный эффект и при лечении эссенциального криоглобулинемического васкулита (не ассоциированного с вирусом гепатита С).

13. Противовирусную терапию рекомендуется проводить для лечения криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с вирусом гепатита С (уровень доказательности 1В, сила рекомендации — В).

Наиболее эффективна комбинированная терапия препаратами интерферона-α и рибавирином, лечение назначают на длительное время в связи с частыми обострениями заболевания при их отмене.

14. Комбинацию, включающую противовирусную терапию, плазмаферез и глюкокортикостероиды, рекомендуется использовать для лечения узелкового полиартериита, ассоциированного с инфекцированием вирусом гепатита В (уровень доказательности — 3, сила рекомендаций — С).

15. Рекомендуется тщательное обследование больных с персистирующей необъяснимой гематурией, получивших ранее лечение циклофосфамидом (уровень доказательности — 2В, сила рекомендации — С).

Применение циклофосфамида сильно ассоциируется с риском рака мочевого пузыря. Использование месна как уропротективного агента снижает риск, но не всегда защищает мочевой пузырь от токсического влияния. Рак мочевого пузыря может развиться спустя месяцы от начала лечения циклофосфамидом или спустя годы после его окончания.

Курение особенно опасно и может способствовать развитию рака мочевого пузыря. Все пациенты должны периодически делать общий анализ мочи, а при непочечном происхождении гематурии — ургентное урологическое обследование.

https://t.me/medknigi

79 Лечение ревматической полимиалгии

Ревматическая полимиалгия — системное воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, развивающееся после 50 лет, проявляющееся сильными болями и скованностью мышц в области шеи, плечевого и тазового пояса, нарушениями движений, значительным повышением лабораторных показателей воспаления и наступлением ремиссии под влиянием небольших доз глюкокортикостероидных препаратов.

Симптомы ревматической полимиалгии в 15–50% случаев сочетаются с гигантоклеточным артериитом Хортона, который является системным васкулитом с преимущественным поражением артерий среднего и крупного калибра, чаще аорты и ее крупных ветвей (преимущественно экстракраниальных ветвей сонной артерии с частым поражением височной артерии).

Связь ревматической полимиалгии с гигантоклеточным артериитом Хортона подчеркивается в МКБ-10, в которой выделены рубрики:

М-35.3. Ревматическая полимиалгия.

М 31.5. Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией.

В. И. Мазуров (2009) полагает, что причина частого сочетания ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита Хортона, возможно, заключается в том, что при обоих этих заболеваниях поражаются эластические волокна. Клинические проявления ревматической полимиалгии во многом можно объяснить наличием воспалительного процесса в стенке аорты и ее ветвей, особенно артерий, кровоснабжающих верхнюю половину туловища, шеи, головы.

При ревматической полимиалгии поражаются синовиальная оболочка суставов, околосуставные мягкие ткани, сухожилия, связки, энтезисы (места прикрепления связок и сухожилий к костям).

Единодушного мнения о том, является ли ревматическая полимиалгия клиническим вариантом гигантоклеточного артериита, в настоящее время нет.

Распространенность ревматической полимиалгии колеблется от 4,9 до 11,1 случаев на 100 000 населения старше 50 лет, а частота новых случаев заболевания составляет 12,7–68,3 случаев на 100 000 населения старше 50 лет (А. А. Баранов, 2008). У женщин заболевание встречается чаще, чем у мужчин.

Этиология заболевания неизвестна. Имеются указания, что перенесенная вирусная инфекция, а также инфекция Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae могут выступать в качестве триггерного фактора, запускающего развитие болезни. Существует генетическая предрасположенность к развитию ревматической полимиалгии, в частности, выявлено двукратное увеличение частоты носительства HLA DR4 у заболевших.

В **патогенезе** заболевания, как и в патогенезе любого системного васкулита, имеет значение развитие иммуновоспалительного процесса (с активацией Т-лимфоцитов, продукцией провоспалительных цитокинов) в сосудистой стенке, затрагивающего прежде всего эластиновые волокна артерий.

Основные клинические проявления ревматической полимиалгии

- *Начало болезни* острое, максимальное развитие клиники наблюдается в течение 2–4 недель (пик болезни).
- *Выраженные миалгии:* возникают очень сильные боли в области шеи, плечевых суставов, тазобедренных суставов, плеч, ягодиц и бедер. Боли двусторонние, симметричные, постоянные, усиливаются при движениях. Особенно характерны боли в области плечевого и тазобедренного пояса. Из-за болей нарушается сон.
- *Боли* сопровождаются ощущением скованности, наиболее выраженной утром после сна.
- Снижена *способность к самообслуживанию* из-за болей и чувства скованности (трудно умыться, причесаться, одеться, встать со стула, поднять предметы с пола и т. д.), снижена *способность к передвижению.*
- При объективном исследовании определяется *локализованная болезненность* в области шеи, плечевых суставов, тазобедренных суставов, ягодиц, проксимальных отделов бедер (характерен диссонанс между выраженным субъективным ощущением боли и умеренной пальпаторной болезненностью в болевых точках). Часто болезненность определяется в области прикрепления сухожилий.
- *Субакромиальные и субдельтовидные бурситы* выявляются у 96% больных (распознаются с помощью УЗИ).

https://t.me/medknigi

- Значительно *затруднены активные движения*, пассивные движения в плечевом суставе ограничены в меньшей степени.
- *Нарушена походка* больных в связи с болями в области тазового пояса.
- Походка становится шаркающей, шаг мелким, присесть на корточки и встать из этого положения больные не могут.
- Пассивные и активные *движения в тазобедренных суставах* ограничены, при сгибании ноги в тазобедренном суставе, наружной ротации, отведении ноги возникают резкие боли.
- Нарушены *движения в плечевых суставах и шейном отделе позвоночника* (ограничены все виды движений, особенно наклоны в стороны).
- У многих больных развивается слабовыраженный *артрит* лучезапястных, коленных, ключично-акромиальных суставов, очень редко — мелких суставов кистей и стоп. Объективные признаки артритов указанных локализаций невелики. Основа артрита — неспецифический синовиит.
- У некоторых пациентов развивается *синдром запястного канала* (синдром карпального канала) вследствие сдавления срединного нерва в запястном канале, образованном запястной связкой и костями запястья. *Синдром карпального канала* проявляется онемением кончиков пальцев (I-IV пальцев), парестезиями. Развитие синдрома карпального канала обусловлено поражением запястной связки (механическим сдавлением срединного нерва на фоне артрита лучезапястного сустава).
- Возможно развитие *ладонного фасциита*, который проявляется отеком кисти, развитием сгибательной контрактуры пальцев, уплотнением и болезненностью при пальпации ладонной фасции и сухожилий сгибателей пальцев.

Группа общеклинических признаков при ревматической полимиалгии

Эта группа симптомов не является специфичной и наблюдается при многих, в том числе злокачественных заболеваниях:

- субфебрильная лихорадка (иногда температура превышает 38°С), лихорадка практически никогда не предшествует появлению типичных миалгий и артралгий, а появляется обычно в период разгара этих симптомов;
- выраженная общая слабость;
- потеря аппетита;
- снижение настроения, иногда развитие депрессии;
- снижение массы тела.

Данные лабораторных исследований

Общий анализ крови:

- увеличение СОЭ всегда более 35 мм/ч;
- гипохромная анемия (не у всех больных);
- повышение количества тромбоцитов (>400×10^9/л).

Биохимический анализ крови:

- повышение содержания аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, щелочной фосфатазы;
- повышение неспецифических биохимических признаков воспаления (фибрина, фибриногена, серомукоида, гаптоглобина, α2- и γ-глобулинов;
- увеличение уровня СРП.

Иммунологический анализ крови:

- отсутствие ревматоидного фактора (у отдельных больных выявляется ревматоидный фактор в низких титрах);
- отсутствие антинуклеарных антител и антител к ДНК;
- циркулирующие иммунные комплексы в небольшом количестве.

Диагностические критерии ревматической полимиалгии

На Европейском конгрессе ревматологов в Праге в 2001 г. было предложено использовать диагностические критерии Н. А. Bird в сочетании с дополнительным диагностическим критерием — быстрым улучшением состояния после начала приема глюкокортикостероидов **(табл. 79.1)**.

Н. В. Бунчук (1997) считает, что среди диагностических критериев ревматической полимиалгии

Таблица 79.1. Диагностические критерии ревматической полимиалгии (H.A.Bird, 2001)

1. Возраст пациента в начале болезни старше 65 лет
2. СОЭ > 40 мм/час
3. Двусторонняя симметричная боль в области плечевого и тазового пояса
4. Утренняя скованность более 1 часа
5. Длительность симптомов более 2 недель
6. Нарастание количества и выраженности клинических симптомов в течение 2 недель
7. Депрессия и/или потеря массы тела
8 Быстрый и значительный эффект преднизолона в суточной дозе не более 15 мг в день

Ревматическая полимиалгия диагностируется при наличии всех критериев

Чувствительность критериев 99%

https://t.me/medknigi

должен быть и такой, как отсутствие критериев ревматоидного артрита.

Ревматическую полимиалгию необходимо обязательно дифференцировать с ревматоидным артритом. В этом отношении может помочь результат назначения приема преднизолона в дозе 15 мг/сут на срок не менее 2–3 недель. При отсутствии по окончании этого срока лечения клинико-лабораторной ремиссии можно считать диагноз ревматической полимиалгии маловероятным.

Приводим также *диагностические критерии ревматической колимиалгии по Hamrin* (1972), так как они более полно учитывают клинические особенности заболевания.

1. Возраст больного 50 лет и старше.
2. Наличие болей в мышцах по крайней мере двух из трех областей — шеи, плечевого и тазового пояса со следующими особенностями:
 - локализация в области шеи, плечевых суставов, средних отделов плеча, ягодиц, бедер; в дистальных отделах конечностей (ниже локтевых и коленных суставов) болей не бывает;
 - режущий, тянущий, дергающий характер боли без парестезий;
 - уменьшение миалгии утром;
 - ощущение скованности после любого периода длительной неподвижности и снижение мышечной силы;
 - отсутствие болезненности мышц при пальпации и других объективных признаков поражения мышц (включая исследование биоптатов);
 - боли не купируются нестероидными противовоспалительными препаратами, но снимаются небольшими дозами преднизолона (10 мг).
3. Двусторонняя локализация боли.
4. Преобладание указанной локализации боли в течение активной фазы болезни.
5. СОЭ более 35 мм/час.
6. Продолжительность болезни не менее 2 мес., чаще до нескольких лет.
7. Ограничение движений в шейном отделе позвоночника, плечевых, тазобедренных суставах (больным трудно одеваться, причесываться), изменение походки (шаг становится мелким), затруднено приседание на корточки, вставание со стула.
8. Общая слабость, утомляемость, анорексия, снижение массы тела, лихорадка. Эти показатели отражают активность болезни и в сочетании с миалгиями, увеличенной СОЭ формируют «псевдоопухолевый симптомокомплекс».

Первые 5 критериев для постановки диагноза являются обязательными, остальные — дополнительными.

Определение активности заболевания

В 2004 г. Leeb B. и Bird H. предложили определять *индекс активности ревматической полимиалгии* (ИАРП) для мониторирования активности заболевания и эффективности его лечения. Он рассчитывается по формуле:

ИАРП = ВАШ боли по оценке пациента (0–10 см) + ВАШ боли по оценке врача (0–10 см) + утренняя скованность (в мин.) × 0,1 + элевация верхних конечностей (0–3 балла) + СОЭ (мм/ч) × 0,1

- ИАРП < 7 — низкая активность
- 7–17 — средняя активность
- > 17 — высокая активность

ВАШ — визуально-аналоговая шкала — см. с. 1367.

Уровень элевации верхних конечностей рассчитывается от 0° до 180° и подразделяется на 3 степени в зависимости от полученных показателей (0-60° — 1 балл, 61-120° — 2 балла, 121-180° — 3 балла.

Лечение глюкокортикостероидами

Общепринята точка зрения, согласно которой единственным и надежным методом лечения ревматической полимиалгии является назначение сравнительно небольших доз глюкокортикоидов. Таким способом возможно полное излечение ревматической полимиалгии.

Подробно механизм действия глюкокортикостероидных препаратов изложен в главе «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь подчеркнем способность глюкокортикоидов подавлять синтез провоспалительных цитокинов и иммуновоспалительный процесс.

Лечение глюкокортикостероидами разделяют на 2 этапа.

Задача 1 этапа лечения — полностью купировать клинические и лабораторные признаки (проявления) ревматической полимиалгии.

Задача 2 этапа — сохранение ремиссии заболевания путем медленного снижения дозы глюкокортикостероида вплоть до полной его отмены.

Лечение глюкокортикостероидами на 1-м этапе

Обычно лечение начинают с приема внутрь преднизолона в дозе 15 мг/сут, эту дозу распре-

https://t.me/medknigi

деляют на 2—3 приема и принимают в первой половине дня. Если через 3 недели ежедневного регулярного приема преднизолона не достигается полная клинико-лабораторная ремиссия, дозу увеличивают на 5 мг до 20 мг/сут. Суточная доза 15—20 мг обычно позволяет добиться ремиссии заболевания. Лишь в единичных случаях при ярко выраженных клинических симптомах приходится увеличивать суточную дозу преднизолона до 25—30 мг (Н. В. Бунчук, 1992; Leeb B. F., Birk H. A., 2004).

После развития ремиссии подавляющую дозу преднизолона продолжают применять еще в течение 1 мес., а затем переходят ко 2-му этапу терапии.

Э. Н. Оттева и Т. Ю. Кочерова (2007) указывают, что сохранение клинических симптомов заболевания и увеличенной СОЭ через 3—4 недели от начала применения адекватной дозы преднизолона свидетельствует об ошибочном диагнозе ревматической полимиалгии или ее «торпидном» течении. У таких больных можно попытаться сочетать пероральное лечение преднизолоном с локальными периартикулярными инъекциями кортикостероидов.

Лечение глюкокортикостероидами на 2-м этапе

Ко 2 этапу лечения приступают после применения в течение месяца подавляющей дозы преднизолона, вызвавшей клинико-лабораторную ремиссию.

На 2 этапе лечения производят постепенное снижение дозы преднизолона на 1,25—2,5 мг каждые 10—14 дней при условии отсутствия обострения до дозы 10 мг/сут, затем снижают на 1 мг/сут каждые 4 недели до полной отмены препарата.

При обострении заболевания необходимо повысить дозу преднизолона до той предыдущей дозы, на которой сохранялась ремиссия.

В процессе снижения дозы преднизолона необходимо, как это указано в национальном руководстве России «Ревматология» (2008), наблюдать за клинической симптоматикой ревматической полимиалгии, контролировать СОЭ каждый месяц в течение первых трех месяцев, затем каждые 8—12 недель в течение 1 года после завершения лечения.

По данным Barraclough D. и соавт. (2000), рецидивы ревматической полимиалгии развиваются у 20% больных после полной отмены глюкокортикостероидов, что требует повторного их назначения.

Продолжительность лечения глюкокортикостероидами ревматической полимиалгии колеблется от 1 до 2 лет.

Выздоровление наступает практически у всех больных, но длительность лечения бывает разной. Некоторые больные нуждаются в многолетней поддерживающей терапии глюкокортикостероидами.

Побочные эффекты лечения глюкокортикостероидами подробно изложены в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Hoffman G. и соавт. (2002) проводили лечение ревматической полимиалгии комбинированной терапией (исходная доза преднизолона 25 мг/сут, метотрексата — 15 мг/нед). Установлено, что добавление метотрексата к лечению преднизолоном ассоциировалось с более коротким курсом лечения и снижением дозы преднизолона. Такая схема лечения целесообразна у больных с высокой степенью риска осложнений глюкокортикостероидной терапии.

В настоящее время проводятся исследования по лечению ревматической полимиалгии азатиоприном, циклоспорином, инфликсимабом, однако результаты пока противоречивы и эффективным методом лечения ревматической полимиалгии в настоящее время являются лишь глюкокортикостероиды.

https://t.me/medknigi

80 Лечение синдрома фибромиалгии

Фибромиалгия — синдром, проявляющийся генерализованной мышечной болью невоспалительного характера (более 3 месяцев) и наличием «болезненных точек», располагающихся в определенных анатомических зонах.

Распространенность фибромиалгии в популяции в среднем достигает 6–8 %. Особенно часто болеют женщины (70–80 % от всех страдающих фибромиалгией). Болезнь развивается преимущественно в возрасте 35–60 лет.

Этиология фибромиалгии неизвестна. Обсуждается возможная этиологическая и предрасполагающая роль следующих факторов:

- перенесенные вирусные инфекции (вирусы Коксаки, Эпштейна-Барра, гепатита С, парвовирус В19, вирус гриппа и др.);
- наследственно-генетический фактор;
- физические (в том числе и спортивные) травмы, сопровождающиеся перерастяжением и травматизацией мышц, неврологическими повреждениями;
- интенсивные, чрезмерные физические нагрузки;
- структурные и функциональные дефекты позвоночника;
- психоэмоциональные стрессовые ситуации;
- резкая смена климатических условий.

Этиологические факторы важно учитывать при разработке плана лечебных мероприятий фибромиалгии, так как неустранение или отсутствие коррекции определенных этиологических факторов будет способствовать сохранению болевого синдрома.

Основные **патогенетические факторы**:

- повышение чувствительности периферических ноцицепторов (свободных нервных окончаний) в ответ на воздействие болевых раздражителей;
- нарушение микроциркуляции в вовлеченных в патологический процесс мышечных волокнах в связи с утолщением эндотелия и базальной мембраны капилляров, а также дисфункцией эндотелия (это ведет к дефициту в мышечных волокнах АТФ и креатинфосфата, гипоксии мышечных волокон, гиперпродукции биологически активных веществ, раздражающих болевые рецепторы);
- повышенная продукция брадикинина, лейкотриенов, интерлейкина-1, субстанции Р, нейрокинина в пораженных мышцах, что способствует дальнейшему нарушению микроциркуляции, накоплению недоокисленных продуктов обмена, свободно-радикальных и перекисных соединений, еще большему раздражению болевых рецепторов, отеку нервных окончаний;
- недостаточная продукция эндогенных опиатоподобных соединений, уменьшение количества и чувствительности опиатных рецепторов в головном мозге, что ведет к значительному снижению порога болевой чувствительности;
- повышение мышечного тонуса и появление реактивных болей при структурных и функциональных дефектах позвоночника (сколиоз, спондилоз, остеохондроз межпозвонковых дисков и др.);
- изменение обмена серотонина и других нейромедиаторов боли при развивающейся сопутствующей депрессии, тревоге, психоэмоциональном стрессе, что поддерживает существование боли (психосоматический генез боли).

Диагностика

При постановке диагноза фибромиалгии пользуются диагностическими критериями Американской коллегии ревматологов (1990).

Диагностические критерии фибромиалгии Американской коллегии ревматологов (1990).

I. Наличие генерализованной боли
- боль считается генерализованной, если она охватывает правую и левую половину тела, выше и ниже талии;
- дополнительно необходимо наличие аксиальной боли = в области шеи, передней поверхности грудной клетки, спины (грудной отдел или область нижней части спины);
- продолжительность боли не менее трех последних месяцев.

II. Боль при давлении в 11 точках из 18 (пальцевое давление должно соответствовать 4 кг)
- билатерально в области затылка в месте прикрепления субокципитальной мышцы;
- билатерально клереди между боковыми отростками позвонков C5-C7;
- билатерально посередине верхнего края трапециевидной мышцы;
- билатерально над лопаткой около медиальной границы m. supraspinatus;

https://t.me/medknigi

- билатерально у второго реберно-грудинного сочленения, при давлении сверху;
- билатерально на 2 см дистальнее латерального надмыщелка плечевой кости;
- билатерально в верхнем наружном квадранте ягодиц;
- билатерально кзади от большого вертела (трохантера);
- билатерально в области коленей, несколько проксимальнее сустава, в середине мягкой жировой подкладки).

Диагноз фибромиалгии считается достоверным при наличии всех критериев и возможным — при наличии 1-го критерия, но недостаточном количестве болевых точек. Локализация болевых точек представлена на **рис. 80.1**.

В клинической практике *болевые точки* определяются пальпаторно, но следует учесть, что сила давления при этом не должна превышать 4 кг (в качестве условной аналогии можно отметить, что давление с такой силой приводит к побелению кончика ногтевой фаланги). Существует специальный прибор долориметр, который позволяет дозировать давление на болезненную точку с нужной силой (4 кг). Больные с фибромиалгией значительно более чувствительны к давлению долориметром, чем здоровые люди. При фибромиалгии боль возникает в области болезненных точек при давлении с силой даже менее 2 кг. Болезненные точки выявляются симметрично с обеих сторон, количество их может увеличиваться при холодной погоде, в зимнее время года, под влиянием эмоциональных стрессов.

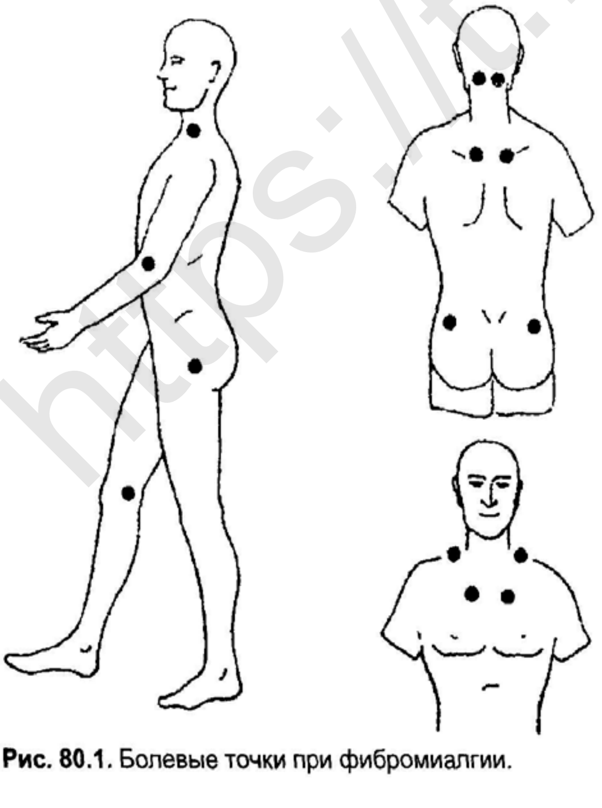


Рис. 80.1. Болевые точки при фибромиалгии.

Наиболее частые симптомы фибромиалгии — это генерализованная постоянная монотонная боль и усталость скелетной мускулатуры, ощущение утренней и вечерней скованности, болезненность при пальпации вышеприведенных точек. Боли наиболее часто локализуются в области шеи, плеча, спины, поясницы. Чрезвычайно характерно ощущение выраженной постоянной слабости, усталости. Очень характерен феномен «болит везде, болит всегда».

Большие изменения практически у всех больных наблюдаются со стороны *психологического статуса* (депрессия, ипохондрия, тревога, в редких случаях — панические атаки). Наиболее характерно нарушение психологического статуса при длительности заболевания более 2 лет. Развитие депрессии и тревоги связывают прежде всего с расстройством обмена серотонина в центральной нервной системе.

У больных фибромиалгией часто встречаются **функциональные нарушения** со стороны различных органов и систем, обусловленные дисфункцией вегетативной нервной системы:

- *сердечно-сосудистая система:* тахикардия, нарушения сердечного ритма (пароксизмальная тахикардия, экстрасистолия, пароксизмы трепетания и фибрилляции предсердий), транзиторная артериальная гипертензия, синкопальные состояния, синдром Рейно;
- *система органов дыхания:* неврогенная одышка, ощущение нехватки воздуха, синдром гипервентиляции;
- *желудочно-кишечный тракт:* функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника (диагностические критерии и лечение этих синдромов изложены в 1 томе «Руководства по лечению внутренних болезней», 2008);
- *урогенитальная система:* учащенное безболезненное мочеиспускание (раздраженный мочевой пузырь); дисменорея, эректильная дисфункция;
- *мигрень;*
- *нарушения сна.*

Особенно ярко проявляется у больных фибромиалгией **синдром вегетативной дисфункции**, субъективными и объективными признаками которого являются следующие часто встречающиеся симптомы:

- постоянно холодные и влажные руки и стопы (особенно ночью);
- ощущение сухости глаз и во рту;
- гипергидроз (чаще в области подмышечных впа-

дин, волосистой части кожи головы, ладоней, стоп, иногда всего тела; при диффузной постоянной потливости необходимо исключить гиперфункцию щитовидной железы, при которой также имеет место выраженная мышечная слабость);
- яркий дермографизм;
- ортостатические нарушения (при быстром переходе из горизонтального положения в вертикальное — ощущение дурноты, тошноты, головокружения, обморочные состояния, профузная потливость, падение артериального давления).

Следует помнить о нередкой ассоциации фибромиалгии с СКВ (у 17—30 % пациентов), ревматоидным артритом (у 17—55 % пациентов), возможна ассоциация с псориатической артропатией, анкилозирующим спондилоартритом, лаймской болезнью. Описаны случаи развития фибромиалгии у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, также сообщалось об обнаружении антител к вирусу гепатита С в крови пациентов с фибромиалгией.

У большинства больных **лабораторные данные** остаются нормальными. Очень редко отмечается увеличение СОЭ, но обычно не больше 20 мм/час. При биохимическом анализе крови уровень креатинфосфокиназы может оказаться на верхней границе нормы или незначительно ее превышать (в редких случаях).

В **биоптатах кожно-мышечного лоскута** воспалительных изменений и некрозов мышц не находят. Биопсия кожно-мышечного лоскута не является рутинным мероприятием и выполняется только в сложных дифференциально-диагностических случаях (например, при дифференциальной диагностике с полимиозитом).

Лечебная программа

Программа лечебных мероприятий включает:
1. Устранение провоцирующих факторов.
2. Рекомендации по рациональному режиму, поведению, психотерапии, аутотренинг.
3. Нестероидные противовоспалительные препараты.
4. Применение аналгетиков.
5. Применение миорелаксантов.
6. Лечение противосудорожными средствами.
7. Лечение антидепрессантами.
8. Физиотерапевтическое лечение.
9. Лечебная физкультура, массаж.

Устранение провоцирующих факторов

Больные должны быть проинформированы о роли провоцирующих (триггерных) факторов в обострении и прогрессировании болевого синдрома при фибромиалгии. По возможности следует избегать длительного переохлаждения, пребывания в условиях дождливой или морозной погоды. Целесообразно учитывать прогноз в отношении геомагнитных бурь и в такие дни принимать седативные средства, нестероидные противовоспалительные препараты. По утрам и вечерам полезно принимать теплые (приятной температуры) ванны, можно с морской солью утром, с валерианой вечером. Эти ванны оказывают приятное релаксирующее действие, уменьшают болевой синдром.

Важно избегать чрезмерных физических нагрузок, особенно интенсивных и экстремальных, а также острых респираторных инфекций.

Рациональный режим, психоте́рапия, аутотренинг

Больному следует популярно разъяснить механизмы развития болезни. У него должно быть сформировано представление о том, что фибромиалгия не является смертельным заболеванием и что, несмотря на ухудшение качества жизни, комплексная терапия может принести значительное облегчение. Больной должен избегать воздействия провоцирующих факторов (см. выше), делать утреннюю гимнастику с учетом своих возможностей. Важно правильно и удобно организовать свое рабочее место. Если работа преимущественно сидячая, малоподвижная, необходимо делать физкультурные паузы, применять элементы самомассажа, а если позволяют условия работы, иногда можно принять приятный теплый душ.

Необходимо соблюдать режим сна, устраивать в хорошую погоду прогулки перед сном. Больной должен находиться в благоприятной психоэмоциональной обстановке, избегать стрессовых ситуаций.

Все пациенты должны периодически проходить рациональную индивидуальную психотерапию у специалиста и овладеть методиками аутотренинга по Шульцу и миорелаксации.

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

В последние годы отношение к НПВП в лечении фибромиалгии сложилось неоднозначное.

В. И. Мазуров, И. Б. Беляева (2005) указывают, что многочисленными контролируемыми исследованиями установлено отсутствие эффекта

https://t.me/medknigi

НПВП и глюкокортикоидов при фибромиалгии. В российском национальном руководстве «Ревматология» (2008) нестероидные противовоспалительные препараты не называют среди лекарственных средств для лечения фибромиалгии.

Наряду с этим Г. Р. Табеева (2000) пишет, что в лечении больных фибромиалгией достаточно традиционным является применение НПВП, которые считают «золотым стандартом» лечения как острой, так и хронической боли. Далее Г. Р. Табеева указывает, что аналгетические свойства нестероидных противовоспалительных препаратов связаны с сочетанием периферических и центральных эффектов, обусловленных влиянием этой группа препаратов на спинальные ноцицептивные системы, имеющие отношение к серотонин- и адренергической медиации.

Во всяком случае, НПВП не противопоказаны при фибромиалгии. И на практике ситуация часто складывается так, что первой группой препаратов, которую назначает врач (особенно поликлинический) при мышечной или суставной боли, являются именно эти препараты (при отсутствии противопоказаний).

Подробно о нестероидных противовоспалительных препаратах см. в главе «Лечение ревматоидного артрита». Еще раз подчеркнем, что противовоспалительный эффект этой группы препаратов обусловлен ингибированием ЦОГ-2 (циклооксигеназы-2), что приводит к нарушению синтеза провоспалительных простагландинов из арахидоновой кислоты.

Лечение фибромиалгии нестероидными противовоспалительными препаратами не следует проводить неопределенно длительно или курсами. Оно может продолжаться несколько дней, иногда эпизодически, в период усиления болей. Предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим преимущественно **ЦОГ-2 селективным ингибирующим действием**. Эти препараты практически не угнетают изофермент ЦОГ-1, под влиянием которого синтезируются гастропротективные простагландины. Таким образом, нестероидные противовоспалительные селективные ингибиторы ЦОГ-2 не вызывают развития НПВП-гастропатии и энтеропатии. К этим препаратам относятся:

- *мелоксикам* в таблетках по 7,5 и 15 мг, назначается внутрь 7,5—15 мг 1 раз в день;
- *мовалис* (мелоксикам) — в ампулах по 1 мл (15 мг), вводится при интенсивных болях внутримышечно 1 раз в день в течение 3—4 дней, затем можно переходить на прием мелоксикама внутрь;
- *нимесулид* — в таблетках по 100 мг — по 1 таблетке 1—2 раза в день;
- *аркоксиа* (этерококсиб) — в таблетках по 30, 60, 90 и 120 мг, назначается внутрь по 30—60 мг 1 раз в день;
- *целекоксиб* (целебрекс) — капсулы по 100 и 200 мг, назначается внутрь по 200 мг 1—2 раза в день.

Среди **неселективных НПВП** наиболее эффективны диклофенак и кетопрофен.

Диклофенак (вольтарен) — назначается обычно в таблетках по 25 и 50 мг 1—2 раза в день, при выраженном болевом синдроме — вводится внутримышечно (диклоберл — 3 мл 2,5 % раствора).

Г. Р. Табеева (2000) особое внимание при фибромиалгии уделяет *кетопрофену* (кетоналу), он назначается внутрь в капсулах по 50 мг или таблетках по 100 мг 2 раза в сутки или внутримышечно по 2 мл 5 % раствора. Значительный аналгетический эффект кетонала объясняется его влиянием на центральные механизмы регуляции боли. Кетонал быстро проникает через гематоэнцефалический барьер, селективно блокирует NMDA-рецепторы и уменьшает продукцию субстанции Р.

Заканчивая обсуждение этого раздела, еще раз подчеркнем, что в настоящее время НПВП не считаются высокоэффективными при фибромиалгии и не являются препаратами первого ряда, но у многих больных уменьшают выраженность болевого синдрома и тем самым способны в определенной мере улучшить качество жизни.

Применение аналгетиков

Аналгетики получили широкое распространение в лечении фибромиалгии. Принято считать, что наиболее целесообразно из всех аналгетических препаратов применять трамадол.

Трамадол является синтетическим аналгетиком центрального действия, структурно родственным с кодеином, представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров и обладает двойным механизмом действия. Правовращающий энантиомер высокоаффинен к мю-опиоидным рецепторам и стимулирует их, а также выраженно ингибирует обратный захват серотонина. Левовращающий изомер эффективно ингибирует обратный захват норадреналина. Суммирование эффектов двух изомеров и обусловливает высокую обезболивающую активность трамадола.

Трамадол (трамал) выпускается в таблетках, капсулах по 50 мг, в таблетках ретард по 100 мг и в ампулах по 1, 2 и 10 мл 5 % раствора.

При применении трамадола возможны такие побочные эффекты, как головокружение, слабость, сонливость, тахикардия, ортостатическая

гипотензия, сухость во рту, тошнота, потливость, затруднение мочеиспускания. Однако следует отметить, что при применении среднетерапевтических доз побочные эффекты наблюдаются редко и нерезко выражены. В отличие от морфина, трамадол не угнетает дыхание.

Большой клинический опыт применения трамадола у больных фибромиалгией имеет Н. В. Чичасова (2003). По ее мнению, для получения стабильного клинического эффекта необходимо непрерывное лечение трамадолом в течение срока не менее 3 месяцев, при этом даже уменьшается количество болезненных точек. Суточная доза трамадола составляет 100 мг, отчетливый обезболивающий эффект начинает проявляться уже через 2—3 недели лечения. При недостаточном эффекте дозы 100 мг/сут ее можно постепенно повышать по 50 мг 1 раз в 2—4 недели до 150—200 мг в сутки. Не следует превышать дозу в 300 мг/сут. Одновременно с обезболивающим эффектом отмечается уменьшение вегетативных дисфункций, слабости, улучшается эмоциональный статус. Если продлить курс лечения трамадолом до 6 месяцев, то после его отмены полученный эффект сохраняется в течение 6, а у некоторых больных в течение 12 месяцев. В. И. Мазуров (2005) указывает, что трамадол (трамал) может применяться на протяжении 6 месяцев без развития толерантности и синдрома отмены. Может быть эффективен препарат залдиар, содержащий в 1 таблетке 37,5 мг трамадола и 325 мг парацетамола. Средняя суточная доза — 3 таблетки в 3 приема, максимальная — 8 таблеток в 3—4 приема.

Применение миорелаксантов

Мышечные боли у больных фибромиалгией могут сопровождаться мышечным гипертонусом (правда, это чаще бывает у больных с патологией позвоночника, сколиозом, остеохондрозом межпозвонковых дисков). Выраженный дискомфорт больные испытывают также в связи с развитием скованности.

Уменьшить указанные ощущения можно с помощью миорелаксантов.

Наиболее часто применяют миорелаксант *толперизон* (мидокалм), который выпускается в таблетках по 50 и 150 мг и в ампулах по 1 мл (100 мг). Препарат блокирует центральные н-холинорецепторы, угнетает функцию каудальной части ретикулярной формации и повышенную спинальную рефлекторную активность. В конечном итоге уменьшается тонус скелетных мышц, увеличивается двигательная активность больных, уменьшается ощущение скованности.

Обычно толперизон (мидокалм) назначают по 50 мг 2—3 раза в день, постепенно при отсутствии эффекта можно повысить дозу до 100 мг 2—3 раза в день.

В. И. Мазуров (2005) указывает на применение миорелаксанта *циклобензаприна*, который по структуре схож с трициклическими антидепрессантами, назначается вначале на ночь в дозе 10 мг, в последующем при необходимости можно повысить дозу до 20 мг/сут в 2 приема. Под влиянием циклобензаприна уменьшается болевой синдром, улучшаются общее самочувствие, сон, уменьшается ощущение скованности.

Может быть эффективен *катадалон* (флупиртин), сочетающий центральное аналгетическое действие и способность снижать мышечное напряжение. Катадалон принимают по 100 мг 3—4 раза в день, при выраженном болевом синдроме — по 200 мг 3 раза в день.

Лечение противосудорожными препаратами

Определенную положительную роль в лечении фибромиалгии играют противосудорожные препараты, относящиеся к ГАМК-подобным средствам. Препараты этой группы являются необратимыми селективными ингибиторами ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) в синапсах, активируя таким образом тормозные процессы в головном мозге. Оказалось, что наряду с противосудорожным, они обладают аналгетическим действием, особенно при нейропатической боли.

В лечении фибромиалгии наиболее часто применяют следующие противосудорожные ГАМК-подобные средства:

- *Габапентин* (тебантин, нейронтин) — обычно по 300—400 мг/сут. Тебантин выпускается в капсулах по 100, 300 и 400 мг, нейронтин — в капсулах по 100, 300, 400 мг и в таблетках по 600 и 800 мг.
- *Прегабалин* (лирика) — выпускается в капсулах по 75 и 150 мг. Прегабалин связывается с дополнительной субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, что обусловливает его противосудорожное и аналгетическое действие. Прегабалин назначают по 150 мг 3 раза в день.

Под влиянием габапентина и прегабалина у больных фибромиалгией значительно уменьшаются боли в мышцах и утомляемость, улучшается сон, уменьшаются или даже полностью исчезают проявления синдрома «беспокойных ног» по ночам.

https://t.me/medknigi

Карбамазепин (финлепсин, тегретол) — является производным иминостильбена, близок по строению к трициклическим антидепрессантам. Точный механизм действия препарата неизвестен, но установлено, что он оказывает антидепрессантное действие, аналгетический эффект, нормализует настроение.

Применяется при фибромиалгии в начальной суточной дозе 200 мг 2 раза в день, при отсутствии эффекта можно постепенно (по 200 мг в неделю) повышать дозу до достижения терапевтического эффекта, но обычно не больше 1,0—1,6 г/сут. При лечении карбамазепином, особенно в больших дозах, возможны головокружение, сонливость, головная боль, тошнота, сухость во рту, повышение в крови уровня аминотрансфераз.

Лечение антидепрессантами

В настоящее время препаратами первого ряда в лечении фибромиалгии считаются антидепрессанты — в первую очередь, трициклические.

Установлено, что трициклические антидепрессанты, наряду с антидепрессантным эффектом, проявляют выраженное аналгетическое действие, в основе которого лежит угнетение обратного захвата серотонина и норадреналина в центральной нервной системе, а также ингибирующее влияние на глутаматергическую нейротрансмиссию, гистаминовые, ацетилхолиновые и N-метил-D-аспартат-структуры.

Наиболее часто с целью получения аналгетического эффекта при фибромиалгии применяют трициклический антидепрессант *амитриптилин* (амизол, саротен, эливел) - таблетки по 10 и 25 мг. Начальная доза амитриптилина при фибромиалгии составляет 10 мг за 1—2 часа до сна, в последующем дозу можно постепенно повышать до 50 мг в сутки (это значительно меньше дозы для лечения депрессии). При выраженной депрессии дозу амитриптилина можно повысить до 150 мг/сутки. При лечении амитриптилином, особенно в больших дозах, возможны побочные эффекты: ортостатическая артериальная гипотензия, обмороки, тахикардия, нарушения сердечного ритма, нарушения атриовентрикулярной проводимости, заторможенность, лейкопения, тошнота, рвота, метеоризм, нарушения половой функции у мужчин (подробно см. в книге В. Ю. Мартова и А. Н. Окорокова «Лекарственные средства в практике врача»).

В последние годы стали появляться сообщения об эффективности при фибромиалгии антидепрессантов дулоксетина и венлафаксина.

Дулоксетин (симбалта — в капсулах по 30 и 50 мг; интрив — в капсулах по 20 мг) — селективный ингибитор обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина, слабо подавляет захват дофамина, не обладая значимым сродством к гистаминергическим, дофаминергическим, холинергическим и адренергическим рецепторам. Для лечения фибромиалгии дулоксетин можно применять в дозе 60—120 мг/сут, он уменьшает выраженность болевого синдрома, количество болезненных точек, депрессию. Возможные побочные эффекты: тошнота, головная боль, сухость во рту, слабость, сонливость, расстройства стула, нарушение полового влечения.

Венлафаксин (эфектин — таблетки по 37,5 и 75 мг, эфектин-депо — капсулы ретард по 75 мг и 100 мг) — антидепрессант, механизм действия которого обусловлен усилением нейромедиаторной активности в центральной нервной системе. Препарат является сильным ингибитором обратного нейронального захвата серотонина, норадреналина, и слабым — дофамина. Не оказывает влияния на мускариновые, гистаминовые и α_1-адренергические рецепторы и моноаминоксидазу. Одновременно обладает противорвотным действием. При фибромиалгии венлафаксин назначают в дозе 75 мг/сут. Под его влиянием уменьшаются все основные проявления фибромиалгии и депрессия.

Возможные побочные эффекты венлафалксина: тошнота, сонливость, головная боль, потливость, астения, запор, сухость во рту, нарушение эякуляции.

Продолжительность лечения фибромиалгии антидепрессантами не определена. При отчетливом доминировании в клинической картине симптомов депрессии предпочтение отдается антидепрессантам — селективным ингибиторам обратного нейронального захвата серотонина — флуоксетину, циталопраму, сертралину.

Флуоксетин (прозак, профлузак — капсулы по 20 мг) назначается в суточной дозе 20 мг 1 раз в день.

Циталопрам (ципрамил —таблетки по 20 и 40 мг) — назначается в суточной дозе 20—40 мг 1 раз в день.

Сертралин (золофт, стимулотон — таблетки по 50 и 100 мг) — назначается в суточной дозе 50—200 мг. К дозе 200 мг прибегают при недостаточном эффекте дозы 50 мг/сут, повышают дозу постепенно, на 50 мг в неделю.

Побочные эффекты возможны, обычно нерезко выражены, в основном аналогичны тем, которые назывались выше для других антидепрессантов.

Физиотерапевтическое лечение

Физиотерапевтическое лечение широко применяется в комплексной терапии фибромиалгии. Его целью является купирование болевого синдрома, снижение мышечного тонуса и ощущения скованности, улучшение осанки. Физиотерапевтическое лечение способствует также улучшению микроциркуляции в мышцах.

Для уменьшения боли в мышцах используют *тепловые ванны* (можно с добавлением экстракта корня валерианы), низкоинтенсивное лазерное воздействие на болевые точки (количество облученных точек за 1 сеанс обычно не более 10, экспозиция лазерного воздействия на каждую точку 30–60 с, на курс лечения — 10–16 сеансов). Купирующим боли эффектом обладает также воздействие *инфракрасными лучами*, в последние годы стали применять *криотерапию*.

Для снижения мышечного тонуса можно рекомендовать высокочастотные, среднечастотные и низкочастотные *электроволны*, *теплые ванны*.

В последние годы для лечения фибромиалгии стали применять *фототерапию* — воздействие ярким белым светом с помощью специальных ламп (10 сеансов по 30 минут в утренние часы). Фототерапия нормализует сон, уменьшает депрессию, выраженность болевых ощущений и количество болезненных точек. Метод не имеет побочных эффектов и противопоказаний.

Физиотерапевтическое лечение эффективно у 40–50 % больных. Эффект сохраняется в течение 1–2 месяцев у 30–40 % больных, что диктует необходимость периодического повторения физиотерапевтических процедур.

В ряде случаев применяют *иглорефлексотерапию*, но эффективность ее невелика.

Возможно применение, в том числе в домашних условиях, метода *чрескожной электронейроаналгезии*.

Локальная терапия применяется в виде мазей и кремов, содержащих обычно нестероидные противовоспалительные средства, но эффективность их невелика (см. главу «Лечение остеоартроза»).

Лечебная физкультура, массаж

Лечебная физкультура является обязательным компонентом лечения больных фибромиалгией и должна проводиться практически постоянно. Под руководством врача по лечебной физкультуре должны быть разработаны индивидуальные комплексы физических упражнений с учетом возраста пациента, сопутствующих заболеваний, физических возможностей. При этом важно учесть, что физические упражнения не должны усиливать болезненные ощущения. Правильно подобранные физические упражнения уменьшают боли в мышцах и ощущение скованности. Для больных фибромиалгией особенно полезны ходьба, плавание, дыхательные упражнения, утренние гимнастические упражнения, неинтенсивная ходьба на лыжах.

Обязательными следует считать массаж общий и с включением наиболее болезненных мышц, эффективен подводный массаж. Необходимо обучить больных самомассажу доступных мышц.

Перспективные фармакотерапевтические методы лечения фибромиалгии

В настоящее время обсуждаются возможности лечения фибромиалгии следующими препаратами:

- *Прамипексол* (мирапекс) — выпускается в таблетках по 0.125, 0.25, 1 и 1.5 мг, является неэрготаминовым агонистом D2-дофаминовых рецепторов, применяется для лечения паркинсонизма, однако есть сообщения о том, что препарат способен уменьшать симптоматику фибромиалгии.
- *Тизанидин* (сирдалуд) — в таблетках по 2, 4, 6 мг, обладает миорелаксирующим действием, которое обусловлено угнетением полисинаптических спинальных рефлексов путем подавления высвобождения возбуждающих аминокислот из концевой синаптической пластинки, а также стимуляцией центральных α_1-адренорецепторов; одновременно снижает уровень субстанции Р в центральной нервной системе. При приеме препарата по 4 мг 3 раза в сутки (возможно повышение дозы до 24 мг/сут) уменьшает боли у больных фибромиалгией и значительно улучшает сон
- *Ботокс* — выпускается во флаконах с содержанием во флаконе 100 ЕД лиофилизированного порошка для инъекций. Препарат является миорелаксантом, содержит токсин А палочки ботулизма, блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе и вызывает расслабление мышцы в месте инъекции. Действие продолжается 6–8 недель.

 Н. А. Шостак и соавт. (2003) сообщили об эффективности лечения фибромиалгии ботоксом. Токсин ботулизма вводится локально в наиболее болезненные точки, вызывая миорелаксирующий и обезболивающий эффекты. Лечение фибромиалгии токсином ботулизма не является общепринятым и нуждается в дальнейшем изучении.

https://t.me/medknigi

Рекомендации Европейской антиревматической лиги по лечению синдрома фибромиалгии (2007)

1. Для понимания сути фибромиалгии необходима всесторонняя оценка боли, функционального статуса и учет психосоциальных аспектов. Фибромиалгию следует рассматривать как комплексное и гетерогенное состояние, характеризующееся нарушением физиологического процесса восприятия боли и другими вторичными признаками (сила рекомендации – D, категория доказательности – IV).
2. Оптимальное лечение фибромиалгии требует мультидисциплинарного подхода, комбинации лекарственных и немедикаментозных методов, основанных на оценке интенсивности боли, функционального состояния и ассоциированных проявлений – депрессии, утомляемости, нарушений сна, выявляемых при обсуждении с пациентом (сила рекомендации – D, категория доказательности – IV).
3. Немедикаментозные методы лечения.
 3.1. Гидротерапия в теплом бассейне в сочетании с физическими упражнениями или без них эффективна при фибромиалгии (сила рекомендации – B, категория доказательности – IIa).
 3.2. Индивидуальные программы, включающие аэробные упражнения и силовые тренировки, могут быть полезны при фибромиалгии (сила рекомендации – C, категория доказательности – IIb).
 3.3. Когнитивно-поведенческая терапия показана некоторым пациентам с фибромиалгией (сила рекомендации – D, категория доказательности – IV).
 3.4. Иные виды лечения – релаксация, физиотерапия, психологическая поддержка – могут применяться по индивидуальным показаниям (сила рекомендации – C, категория доказательности – IIb).
4. Для контроля болевого синдрома при фибромиалгии рекомендуется трамадол (сила рекомендации – A, категория доказательности – Ib).
5. Использование в лечении фибромиалгии простых аналгетиков, таких как парацетамол или слабые опиоиды, может обсуждаться. Глюкокортикоиды и сильные опиоиды при фибромиалгии не рекомендованы (сила рекомендации – D, категория доказательности – IV).
6. Антидепрессанты – амитриптилин, флуоксетин, милиаципран, моклобемид, пирлиндол – уменьшают боль и часто улучшают функциональное состояние. Рекомендуются к назначению при фибромиалгии (сила рекомендации – A, категория доказательности – Ib).
7. Тропистрон, прамипексол, прегабалин уменьшают выраженность болевого синдрома. Рекомендуются для лечения фибромиалгии (сила рекомендации – A, категория доказательности – Ib).

https://t.me/medknigi

81 Лечение рецидивирующего полихондрита

Рецидивирующий полихондрит — генерализованное, прогрессирующее рецидивирующее соединительнотканное заболевание, характеризующееся деструктивно-воспалительным поражением хрящевой ткани с преимущественным вовлечением хрящей ушей, носа, гортани, трахеи, нередко бронхов, приводящее к структурным изменениям хряща вплоть до его некроза.

Заболевание редкое, в мировой литературе к 2009 году описано около 800 случаев. Точная частота болезни неизвестна. Compton N. (2009) сообщает, что в Миннесоте, Рочестере (США) ежегодно регистрируется 3,5 случая на 1 млн. популяции. С одинаковой частотой болеют мужчины и женщины. Наиболее поражаемый возраст — пятая декада жизни, однако заболевание может развиться в любом возрасте.

Первое клиническое описание болезни сделал в 1923 г. Jaksh-Wartenhorst. Термин «рецидивирующий полихондрит» предложили Pearson и соавт. в 1960 г.

Этиология заболевания неизвестна.

В **патогенезе**, который также окончательно не выяснен, уделяется внимание следующим механизмам:

- появление аутоантител к коллагену II, IX и XI типа; в настоящее время известны 5 белков, которые могут быть аутоантигенами: 1) тубулин-альфа убиквитин, который является компонентом микротубул; 2) виментин — межуточный филаментарный протеин; 3) альфа-энолаза; 4) калретинулин-кальций, связывающий компонент, необходимый для развития сердца; 5) коллигин-1/2 ; вместе с тем следует отметить, что антитубулиновые антитела описаны и при других аутоиммунных заболеваниях;
- формирование иммунных комплексов, развитие в хрящевой ткани аутоиммунного воспаления, гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина-8, макрофагального воспалительного протеина-1-α, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-I; все эти химокины обладают провоспалительным эффектом и активируют нейтрофилы, эозинофилы, моноциты/макрофаги;
- активность Т-лимфоцитов, направленных против коллагена типа II.

Подтверждением аутоиммунной природы заболевания является частое сочетание (у 25—35 % больных) рецидивирующего полихондрита с другими аутоиммунными заболеваниями: ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, системными васкулитами, синдромом Шегрена, неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона, первичным билиарным циррозом печени и др.

Основные клинические проявления

Нередко заболевание начинается остро с быстрым развитием симптомов. Появляется интермиттирующая лихорадка, больные отмечают сильную слабость, боли в костях, мышцах, суставах, падение веса, могут быть различные кожные сыпи. Указанные признаки малоспецифичны. Однако почти одновременно появляется ряд характерных симптомов, которые позволяют заподозрить именно рецидивирующий полихондрит. Это боли в области ушных раковин, в области век при закрывании глаз, снижение слуха, головокружение, нечеткость зрения.

Наиболее характерные проявления и поражения при рецидивирующем полихондрите следующие.

- *Поражение ушных раковин* (наблюдается почти у 60 % больных), которое характеризуется их резкой болезненностью, выраженной припухлостью и увеличением размеров, гиперемией кожи в области ушных раковин; поражение чаще двустороннее, дотрагивание до ушей резко болезненно; одновременно часто отмечается снижение слуха, обусловленное значительным отеком стенок наружного слухового прохода и уменьшением его просвета. Стенки наружного слухового прохода могут вообще смыкаться между собой, что способствует еще более выраженному снижению слуха. Следует отметить, что у многих больных возможно поражение также внутреннего уха, что ведет к дальнейшему снижению слуха, к появлению вестибулярных расстройств (головокружений, которые могут сопровождаться тошнотой и даже рвотой).

 При стихании воспалительного процесса ушная раковина сморщивается, истончается, исчезает ее эластичность, она спадается, отвисает, напоминая ухо собаки. У некоторых больных воспаление хряща ушной раковины настолько выражено, что наступает тяжелый

https://t.me/medknigi

некроз ушной раковины. Описаны случаи даже самопроизвольной ампутации наружной части ушной раковины.

- *Поражение хрящевой перегородки носа* в области спинки носа (наблюдается у 80–85 % больных) сопровождается выраженной припухлостью, болезненностью, покраснением кожи, в последующем в связи с рецидивами воспалительного процесса происходит истончение и даже разрушение хряща в области спинки носа, развивается деформация по типу «седловидного носа».
- *Вовлечение в патологический воспалительный процесс ларинготрахеобронхиальных хрящей* (то есть верхних отделов респираторного тракта) является одним из наиболее серьезных, а иногда и опасных клинических проявлений: отмечаются «лающий» кашель, свистящее дыхание, одышка. Может наступить локальное или даже генерализованное сужение трахеи в связи с воспалением ее хрящей. Вовлечение в патологический процесс бронхиальных хрящей может сопровождаться коллапсом мелких бронхов и тяжелой дыхательной недостаточностью, возможно развитие пневмонии. В целом, поражение хрящей респираторного тракта может оказаться неотложным состоянием и даже обусловливать необходимость трахеотомии.
- *Поражение глаз* отмечается у 60 % больных, вовлекаться в воспалительный процесс могут все отделы глаза; отмечается болезненность и припухлость верхних и нижних век при их смыкании, веки с трудом «разлипаются», наблюдаются конъюнктивит, эписклерит, увеит, кератит. Снижается острота зрения, возможно двоение в глазах. У некоторых больных поражаются сосуды сетчатки (ретиноваскулит), развиваются окклюзии вен и артерий сетчатки, возможно поражение зрительного нерва. Вовлечение глаз в патологический процесс в наиболее тяжелых случаях может закончиться слепотой.
- *Поражение сердца* при рецидивирующем полихондрите представляет серьезную проблему. Наиболее часто наблюдается недостаточность клапана аорты, которая сопровождается расширением корня аорты. Возможно развитие перикардита, нарушений сердечного ритма, иногда даже жизнеугрожающей атриовентрикулярной блокады, наблюдаются синкопальные состояния. Описаны случаи развития инфаркта миокарда.
- *Развитие васкулита* имеет место у 10–30 % больных, поражаются как сосуды мелкого калибра, так и крупные артерии. В литературе есть описания классической симптоматики аортоартериита (болезни Такаясу) при рецидивирующем полихондрите с аневризмой брюшной аорты.
- *Поражение суставов* можно считать частым проявлением заболевания; наблюдается в 50–70 % случаев и характеризуется неэрозивным, несимметричным олиго- или полиартритом. Проявляется поражение суставов преимущественно артралгиями (иногда сильными), затруднениями при ходьбе. В патологический процесс вовлекаются обычно крупные суставы, реже — мелкие суставы кистей. Яркой припухлости и гиперемии кожи над пораженными суставами и их деформации нет. Описаны поражения реберно-хрящевых, грудинно-ключичных соединений, что проявляется болями соответствующей локализации.
- *Поражение кожи* отмечается у 17–39 % больных и характеризуется эритематозными изменениями, пальпируемой пурпурой, иногда узловатой эритемой, очагами гиперпигментации, у отдельных больных описан панникулит — воспаленные плотноватые образования 5–10 см в диаметре в подкожной клетчатке.
- *Поражение центральной нервной системы* наблюдается редко, обусловлено васкулитом и может проявляться клиникой менингоэнцефалита, поражением черепно-мозговых нервов.
- *Поражение почек* наблюдается у 20–22 %, клинически проявляется микрогематурией и протеинурией; речь идет о развитии у больных рецидивирующим полихондритом иммунокомплексного гломерулонефрита; в биоптатах почек обнаруживаются явления сегментарного некротизирующего гломерулонефрита, интерстициальная лимфоцитарная инфильтрация, интерстициальный фиброз.

Лабораторные данные

Данные лабораторных исследований неспецифичны:

- *общий анализ крови:* нормохромная нормоцитарная анемия (обычно она ассоциируется с плохим прогнозом); умеренный или небольшой лейкоцитоз; увеличение СОЭ, тромбоцитоз;
- *биохимический анализ крови:* в сыворотке крови определяются высокие уровни С-реактивного протеина, α_2- и γ-глобулинов, при поражении почек — повышение уровня креатинина;
- *иммунологический анализ крови:* определяются (не всегда) ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела в невысоких титрах.

https://t.me/medknigi

Таблица 81.1. Диагностические критерии рецидивирующего полихондрита McAdam и соавт. (1976)

Критерии рецидивирующего полихондрита
1. Рецидивирующий хондрит обеих ушных раковин 2. Неэрозивный воспалительный полиартрит 3. Хондрит хрящей носа 4. Воспаление тканей глазного яблока, в том числе конъюнктивит, кератит, склерит (эписклерит) и/или увеит 5. Хондрит респираторного тракта с поражением хрящей гортани и трахеи 6. Поражение улитки и/или вестибулярного аппарата, проявляющееся нейросенсорной тугоухостью, шумом в ушах и/или головокружением
Диагностическое правило: диагноз рецидивирующего полихондрита ставится при наличии трех или более диагностических критериев
Биопсия хряща (и соответствующая картина воспаления хряща) применяется только при сомнительных диагностических критериях

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование (рентгенография) органов грудной клетки в переднезадней проекции может выявить трахеальный стеноз.

Кроме того, при рентгенографии пораженных хрящей грудной клетки, ушных раковин хорошо видна кальцификация хряща.

Спиральная *компьютерная томография* — неинвазивный метод исследования, широко применяемый в последние годы для диагностики рецидивирующего полихондрита, выявляет утолщение стенки трахеи и бронхов, стенозы и кальцификацию.

Патогномоничным признаком рецидивирующего полихондрита при спиральной компьютерной томографии считают равномерное утолщение передней и боковой стенок и слабую выраженность задней стенки трахеи.

Магнитно-резонансная томография также используется как дополнительный метод рецидивирующего полихондрита, хорошо выявляет отек, фиброз, воспаление бронхов. Контрастная МРТ с использованием гадолиниевого контраста позволяет оценить изменения в пораженных хрящах. МРТ используется также для мониторинга эффективности лечения.

Переднезадняя и боковая *контрастная фаринготрахеограмма* — может быть полезна для диагностики сужения или отечности трахеи.

Радиоизотопная сцинтиграфия может оказать помощь в определении места для выполнения биопсии при сомнительном диагнозе полихондрита и несоответствии его диагностическим критериям.

Сцинтиграфия с использованием радиоактивного галлия показывает увеличенное накопление изотопа в пораженных участках.

Данные морфологического исследования биоптатов хряща. В биоптатах хрящей больных с рецидивирующим полихондритом определяются хондролизис, воспаление хряща и перихондрит. Хрящ теряет свою базофилию, возможно, в связи с выходом протеогликанов сульфатированных из матрикса, уменьшается количество хондроцитов и может наблюдаться их пикноз. Ранние стадии рецидивирующего полихондрита характеризуются смешанным воспалительным инфильтратом в перихондрии, состоящим из лимфоцитов, нейтрофилов и плазматических клеток. Матрикс хряща в конечном итоге разрушается и замещается соединительной тканью.

При клинических проявлениях васкулита в более поздних стадиях болезни определяется лейкоцитокластическое или гранулематозное повреждение сосудов.

Диагностические критерии рецидивирующего полихондрита

Наиболее известными являются диагностические критерии, предложенные McAdam и соавт. в 1976 г. (**табл. 81.1**) и Michet и соавт. в 1986 г. (**табл. 81.2**).

Лечебная программа

Не опубликованы контролируемые исследования по лечению рецидивирующего полихондрита. В настоящее время выбор метода лечения определяется способностью лекарственного препарата уменьшать симптоматику заболевания и предупреждать разрушение хрящей.

Лечебная программа включает следующие направления:

1. Лечение глюкокортикостероидными препаратами.
2. Лечение негормональными иммунодепрессантами (цитостатиками).
3. Лечение дапсоном.
4. Лечение биологическими агентами.
5. Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.
6. Хирургические вмешательства.

https://t.me/medknigi

Таблица 81.2. Диагностические критерии рецидивирующего полихондрита Miche и соавт. (1986)

Диагностические критерии
Большие критерии
1. Хондрит ушных раковин
2. Хондрит хрящей носа
3. Ларинготрахеальный хондрит
Малые критерии
1. Глазные симптомы:
• конъюнктивит
• эписклерит
• склерит
• увеит
2. Потеря волос
3. Головокружения — вестибулярный синдром
4. Серонегативный полиартрит
Диагностическое правило: для постановки диагноза рецидивирующего полихондрита необходимо наличие двух больших критериев или одного большого и двух малых критериев

Лечение глюкокортикоидными препаратами

В настоящее время глюкокортикоидные препараты являются наиболее часто применяемым видом лечения рецидивирующего полихондрита. Они обладают мощным противовоспалительным и иммунодепрессантным действием, ингибируют синтез противовоспалительных цитокинов. По сути, преднизолон является препаратом выбора для лечения рецидивирующего полихондрита и применяется как для купирования его обострений, так и для длительной поддерживающей терапии. В периоде активного течения рецидивирующего полихондрита преднизолон применяют в начальной дозе 20–60 мг/сут до достижения ремиссии, затем постепенно снижают до поддерживающей дозы, которая весьма индивидуальна — от 5 до 15 мг/сут. При очень тяжелом обострении заболевания с выраженным поражением трахеи, бронхов, глаз могут понадобиться более высокие дозы преднизолона и даже пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг метилпреднизолона или солумедрола внутривенно капельно 1 раз в день в течение 3 дней). Во время лечения преднизолоном следует проводить тщательный мониторинг возможных побочных эффектов, особенно при длительной терапии (см. о побочных эффектах в главе «Лечение ревматоидного артрита»).

Длительность приема поддерживающих доз преднизолона окончательно не определена, как правило, речь идет о многомесячной терапии. Пока отсутствуют данные, которые были бы получены с позиций доказательной медицины, о влиянии глюкокортикостероидов на прогрессирование и предотвращение рецидивов полихондрита.

Лечение негормональными иммунодепрессантами (цитостатическими средствами)

Цитостатические препараты способны подавлять аутоиммунные реакции и, кроме того, обладают непосредственным противовоспалительным действием. Как правило, цитостатики назначают при отсутствии признаков улучшения при лечении глюкокортикоидами или невозможности снизить дозу глюкокортикостероидов до безопасной поддерживающей дозы. Обычно используют метотрексат, циклофосфамид, азатиоприн, хлорамбуцил. Обычно эти препараты добавляют к преднизолону.

Метотрексат — при рецидивирующем полихондрите применяется в дозе 7,5 мг в неделю (например, по 2,5 мг утром и вечером в понедельник и 2,5 мг утром во вторник). При отсутствии эффекта от лечения метотрексатом в указанной дозе возможно постепенное повышение дозы до 22,5 мг в неделю при индивидуальной переносимости.

Побочные эффекты лечения метотрексатом — см. с. 1069.

Циклофосфамид обычно применяется внутрь в дозе 1–1,5 мг/кг массы тела до подавления клинических признаков болезни, после чего назначается поддерживающая доза — 25–50 мг/сутки. При наличии тяжелых клинических проявлений рецидивирующего полихондрита, высокой активности воспалительного процесса и отсутствии эффекта от проводимой терапии проводят комбинированную пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом: метилпреднизолон или солумедрол 1000 мг + циклофосфамид 1000 мг + 250 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно в течение 30–40 мин. в первый день, солумедрол 1000 мг + 250 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно в течение 30–40 минут второй и третий день.

Побочные эффекты лечения циклофосфамидом — см. в главе «Лечение системных васкулитов».

Азатиоприн (имуран) в дозе 150 мг в сутки или хлорамбуцил в дозе 4–6 мг в сутки чаще всего применяются в качестве поддерживающей те-

https://t.me/medknigi

рапии после достижения клинического эффекта под влиянием лечения циклофосфамидом. Такая замена поддерживающей дозы циклофосфамида приемом азатиоприна или хлорамбуцила рекомендуется иногда в связи с меньшей токсичностью этих препаратов.

Побочные эффекты азатиоприна и хлорамбуцила см. в главе «Лечение системных васкулитов».

Лечение дапсоном

Дапсон — препарат, близкий по строению к сульфаниламидам. Как и сульфаниламиды, он является антагонистом парааминобензойной кислоты, препятствует включению ее в нормальный синтез фолиевой кислоты микробной клетки. Дапсон оказывает бактериостатическое действие в отношении возбудителя лепры, пневмоцисты и некоторых малярийных плазмодиев. Дапсон выпускается в таблетках по 50 и 100 мг и применяется для лечения лепры, пневмоцистной пневмонии, герпетиформного дерматита и для профилактики малярии.

Установлено также, что дапсон подавляет лизосомальную активность полиморфноклеточных лейкоцитов.

Применяется дапсон у тех больных рецидивирующим полихондритом, у которых лечение преднизолоном оказывается неэффективным.

Дапсон назначают в суточной дозе 25–200 мг. Возможные побочные эффекты: диспепсические явления, головная боль, слабость, кожные сыпи, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, холестатический гепатит.

Лечение биологическими агентами

Биологические агенты (биологические препараты) — лекарственные средства, производимые с использованием биотехнологий и осуществляющие целенаправленное блокирование ключевых моментов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам, а также к другим биологически активным молекулам.

Подробно о биологических препаратах см. главу «Лечение ревматоидного артрита».

Имеются сообщения о применении в лечении рецидивирующего полихондрита следующих биологических препаратов.

Инфликсимаб (ремикейд) — химерное (человеческое и мышиное) моноклональное антитело к фактору некроза опухоли-α. Препарат блокирует действие фактора некроза опухоли-α и тем самым ингибирует иммунное воспаление, подавляет активность воспаления в пораженной хрящевой ткани. Инфликсимаб вводится внутривенно капельно в дозе 3–5 мг/кг массы тела со скоростью не более 2 мл/мин. Продолжительность инфузии около 2 часов. Через 2 недели и через 6 недель после первого введения снова производятся внутривенные капельные вливания в той же дозе, в последующем при необходимости лечение инфликсимабом проводится каждые 8 недель в дозе 3 мг/кг массы тела. Saadoun и соавт. (2003) наблюдали существенный клинический эффект после восьмого введения инфликсимаба.

Возможны побочные эффекты (см. с. 1108).

Этанерцепт (энбрел) — димерный рекомбинантный растворимый рецептор к фактору некроза опухоли-α, соединенный с Fc-фрагментом иммуноглобулина IgG1. Препарат блокирует эффекты фактора некроза опухоли-α.

Этанерцепт вводится подкожно по 25 мг 2 раза в неделю или по 50 мг 1 раз в неделю.

Длительность лечения этанерцептом не определена. Carter J. (2005) показал, что включение в схему лечения этанерцепта позволило прекратить прием преднизолона без развития обострений.

Возможные побочные эффекты этанерцепта см. с. 1114.

Адалимумаб (хумира) — препарат, представляющий собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли, блокирует его биологические эффекты, способствует подавлению воспалительного процесса в хрящах при рецидивирующем полихондрите.

Адалимумаб вводится подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели.

Возможные побочные эффекты см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Ритуксимаб (мабтера) представляет собой химерные моноклональные антитела мыши и человека против антигена CD-20 В-лимфоцитов.

Ритуксимаб вводится внутривенно капельно по 1000 мг в 1 и 15 день лечения. Суммарная доза препарата на курс лечения составляет 2000 мг. Лечение проводится в комбинации с приемом метотрексата.

Подробно о механизме действия ритуксимаба (мабтеры) и возможных побочных эффектах см. с. 1121, 1108.

Следует еще раз подчеркнуть, что препараты биологической терапии назначаются при отсутствии эффекта от лечения гормональными (глюкокортикостероиды) и негормональными (цитостатики) иммунодепрессантами. Окончательно роль биологических препаратов в лечении рецидивирующего полихондрита пока не определена. Необходимо изучение эффективности лечения

https://t.me/medknigi

этими препаратами при рецидивирующем полихондрите с позиций доказательной медицины.

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

НПВП применяются преимущественно для лечения (купирования) болевого суставного синдрома и болей в области пораженных хрящей. Их применение рассматривается как симптоматическая терапия. Предпочтение следует отдавать препаратам, способным селективно блокировать ЦОГ-2, обладающую провоспалительным эффектом:

- *нимесулид* — применяется обычно по 100 мг 2 раза в день;
- *мелоксикам* — применяется по 7,5—15 мг 1 раз в день;
- *целекоксиб* (целебрекс) — по 200 мг 1—2 раза в день.

О возможных побочных эффектах НПВП см. с. 1045.

Хирургические вмешательства

Хирургические вмешательства при рецидивирующем полихондрите производятся при развитии осложнений со стороны дыхательной системы и сердца.

При развитии стеноза дыхательных путей может понадобиться трахеостомия. В некоторых случаях при стенозе трахеи или трахеомаляции выполняется резекция пораженных участков, иногда устанавливают стенты в бронхах для предупреждения динамического спадения дыхательных путей. При развитии аортальной недостаточности производится протезирование клапана аорты, а при формировании аневризмы аорты — ее протезирование (West S., 1997).

Не рекомендуется выполнение пластических операций по поводу седловидной деформации носа, так как разрушение хрящей носа с последующей деформацией может, к сожалению, продолжаться после операции.

Прогноз

West S. (1997) приводит данные клиники Мейо, согласно которым 5-летняя выживаемость больных рецидивирующим полихондритом составляет около 74 %, но при развитии системного васкулита прогноз ухудшается.

Основными причинами смерти больных являются инфекционно-воспалительные процессы, развитию которых способствуют глюкокортикоидная терапия и респираторные поражения, системный васкулит, злокачественные новообразования (независимо от рецидивирующего полихондрита).

Неблагоприятными прогностическими факторами являются (N. Compton, 2009):

- седловидная деформация носа (особенно рано возникающая);
- сопутствующий системный васкулит;
- ларинготрахеобронхиальные стриктуры;
- артрит;
- развитие анемии.

Особенно неблагоприятен прогноз при развитии указанных осложнений в возрасте моложе 51 года. В возрасте старше 51 года указанные факторы имеют менее плохое прогностическое значение, за исключением анемии. Вовлечение почек всегда имеет плохой прогноз во всех возрастных группах.

https://t.me/medknigi

82 Лечение системной красной волчанки

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии с генетической предрасположенностью, характеризующееся гиперпродукцией многочисленных органоспецифических аутоантител к различным структурам ядра клеток и иммунных комплексов, развитием иммуновоспалительного процесса в различных органах и тканях с формированием в последующем полиорганной недостаточности.

Заболевание является весьма распространенным. Я. А. Сигидин и соавт. (2004) указывают, что системной красной волчанкой ежегодно заболевает 1 человек из 400—2000, а Н. Г. Клюквина (2008) приводит данные, что заболеваемость системной красной волчанкой колеблется от 4 до 250 случаев на 100 000 населения. Женщины болеют значительно чаще по сравнению с мужчинами (соотношение женщин, больных СКВ, к мужчинам составляет 8 : 1—10 : 1). Более 70 % людей заболевают в возрасте 14—40 лет, а пик заболеваемости приходится на 14—20 лет.

Диагностические критерии СКВ

Приступая к лечению системной красной волчанки, следует быть точно уверенным в диагнозе этого заболевания.

В **табл. 82.1** представлены диагностические критерии системной красной волчанки Американской коллегии ревматологов (1997)

В диагностических критериях 1997 г. не упоминается об определении волчаночных клеток в отличие от диагностических критериев 1982 г.

В диагностических критериях системной красной волчанки Американской коллегии ревматологов 1997 г. рекомендуется в 10-м критерии «Иммунологические нарушения» определять один из следующих показателей: антитела к нативной ДНК, наличие антител к Sm-ядерному антигену, антифосфолипидные антитела (увеличение уровня IgG или IgM антикардиолипиновых антител, или положительный тест на волчаночный антикоагулянт, или ложноположительная реакция Вассермана в течение 6 месяцев при отсутствии сифилиса).

В иммунологической диагностике системной красной волчанки наибольшее значение имеет **определение антител к ДНК**, которые подразделяются на 2 основных типа: антитела, реагирующие с двуспиральной (нативной) ДНК, и антитела, реагирующие с односпиральной (денатурированной) ДНК. Антитела к ДНК являются серологическими маркерами СКВ, причем более специфичны антитела к двуспиральной (нативной) ДНК.

В настоящее время основными *методами определения антител к двуспиральной ДНК* являются:

- иммуноферментный анализ (ИФА);
- непрямая иммунофлюоресценция (НИФ) с использованием в качестве субстрата Cruthidia luciliae;
- радиоиммунный анализ (РИА, тест Farr).

Первичным скрининговым методом определения антител к двуспиральной ДНК является иммуноферментный анализ, он выявляет IgG- и IgM-антитела к двуспиральной ДНК, наибольшую клиническую значимость имеют IgG-антитела к нативной ДНК.

При выявлении антител к двуспиральной ДНК методом ИФА рекомендуется провести исследование с помощью подтверждающих тестов НИФ и РИА.

Нормальный уровень антител к двуспиральной ДНК при определении ИФА составляет < 10—20 МЕ/мл; с помощью метода НИФ — < 1 : 10; с помощью метода Farra < 7 МЕ/мл.

Стандартными методами **определения антител к Sm-антигену** являются иммуноферментный анализ (ИФА), двойная иммунодиффузия, контриммуноэлектрофорез, иммуноблоттинг. Иммуноферментный анализ имеет наиболее высокую чувствительность и рекомендуется для скрининга АНФ-положительных сывороток на антитела к Sm-антигену. Подтверждающими тестами при исследовании антител к Sm-антигену являются: метод двойной иммунодиффузии, иммуноблоттинг, контриммуноэлектрофорез.

Нормальный уровень антител к Sm-антигену при определении методом ИФА составляет < 25 ЕД/мл.

Антитела к двуспиральной ДНК и Sm-антигену являются высокоспецифичными серологическими маркерами системной красной волчанки.

Часто производят также определение антинуклеарных антител (антинуклеарного фактора). Антинуклеарные антитела — это гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с различными компонентами ядра. Стандартным скрининговым

Таблица 82.1. Критерии Американской коллегии ревматологов для диагностики СКВ (1997)

1. Скуловая сыпь	Фиксированная эритема (плоская или возвышающаяся над поверхностью кожи) на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению на носогубные складки
2. Дискоидная сыпь	Возвышающиеся эритематозные очаги с плотно прилежащими кератозными чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы
3. Фотосенсибилизация	Кожная сыпь как результат необычной реакции на солнечные лучи. Констатируется пациентом (анамнестически) или врачом
4. Язвы слизистой рта и/или носоглотки	Изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные
5. Артрит	Неэрозивные артриты не менее двух периферических суставов, проявляющиеся болезненностью при пальпации, припуханием периартикулярных мягких тканей, выпотом
6. Серозиты	Одно из следующих: Плеврит (плевральные боли или шум трения плевры, или наличие плеврального выпота, или утолщение плевральных листков) Перикардит (подтвержденный с помощью ЭхоКГ или выслушиванием шума трения перикарда)
7. Поражение почек	Одно из следующих: Персистирующая протеинурия >0,5 г/сутки или Клеточные цилиндры (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, тубулярные или смешанные)
8. Неврологические нарушения	Одно из следующих (при отсутствии приема лекарственных препаратов или таких метаболических расстройств, как уремия, кетоацидоз или электролитные нарушения): Судорожные припадки Психоз
9. Гематологические нарушения	Одно из следующих (при отсутствии приема лекарственных препаратов, способных вызвать эти нарушения): Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом Лейкопения $<4\times10^9$/л (зарегистрированная 2 и более раз) Лимфопения – уровень лимфоцитов менее $1,5\times10^9$/л, выявляемый не менее двух раз Тромбоцитопения – уровень тромбоцитов менее 100×10^9/л
10. Иммунологические нарушения	Одно из следующих: Антитела к нативной ДНК в патологическом титре Наличие антител к Sm-ядерному антигену Положительный тест на антифосфолипидные антитела (увеличение уровня IgG или IgM антикардиолипиновых антител, или положительный тест на волчаночный антикоагулянт при использовании стандартных методов, или ЛПРВ в течение, как минимум, 6 месяцев при подтвержденном отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста флюоресцентной абсорбции трепонемных антител)
11. Антинуклеарные антитела	Повышение титра антинуклеарных антител, выявляемых посредством иммунофлюоресценции или другими адекватными методиками (при отсутствии приема лекарственных препаратов, вызывающих волчаночноподобный синдром)

Диагноз СКВ достоверен при наличии 4 или более из 11 критериев.

Примечания:

- ЛПРВ – ложноположительная реакция Вассермана;
- Sm-ядерный антиген – Sm (Smith)-антиген состоит из 5 малых ядерных РНК (U1, U2, U4, U5, U6), связанных с 11 и более полипептидами (70 кД, A, B/B', C/C', D, E, F, G). При СКВ антитела к Sm реагируют с B/B' и D-полипептидами, общими для U1, U2, U4/U6 малых ядерных РНК, участвующих в сплайсинге пре-мРНК.

методом определения антинуклеарных антител является непрямая иммунофлюоресценция с использованием в качестве субстрата криостатных срезов мышиной или крысиной печени или почки, или клеток линии НЕр-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека). При определении антинуклеарных антител методом непрямой иммунофлюоресценции важно определить не только титр антител в сыворотке, но и тип свечения антител, в частности, гомогенное свечение характерно для СКВ, лекарственной волчанки.

Нормальные титры антинуклеарных антител в сыворотке крови < 1 : 40 с использованием криостатных срезов печени или почек лабораторных животных или < 1 : 160 при исследовании НЕр-2 клеток. Определение антинуклеарного фактора (антинуклеарных антител) является скрининговым методом диагностики СКВ и других системных заболеваний соединительной ткани.

Реже определяют антинуклеарные антитела к экстрагируемым ядерным SS-A/Ro(Robert)- и SS-B/La(Lane)-антигенам.

Считаем необходимым привести классификацию СКВ В. А. Насоновой (1972) и предложенные ею степени активности СКВ, что важно учитывать при лечении этого заболевания (**табл. 82.2**).

Таблица 82.2. Классификация системной красной волчанки (В.А.Насонова, 1972)

Характер течения по началу болезни и дальнейшему прогрессированию
Острое
Подострое
Хроническое:
• рецидивирующий полиартрит или серозит
• синдром дискоидной волчанки
• синдром Рейно
• синдром Верльгофа
• эпилептиформный синдром
Активность
Активная фаза
• высокая (III степень),
• умеренная (II степень),
• минимальная (I степень)
Неактивная фаза (ремиссия)
Клинико-морфологическая характеристика поражений[1]
Кожи
• «Бабочка»
• Экссудативная эритема
• Дискоидная волчанка
• Капилляриты
• Пурпура и др.
Суставов
• Артралгии
• Полиартрит (острый, подострый, хронический)
Серозных оболочек
• Полисерозит (плеврит, перикардит, перивисцерит) выпотной, сухой, адгезивный
Сердца[2]
• Миокардит (очаговый, диффузный)
• Эндокардит
• Недостаточность митрального клапана
• Кардиосклероз
• Дистрофия миокарда
Легких[2]
• Пневмонит (острый, хронический)
• Пневмосклероз
Почек[2]
• Диффузный гломерулонефрит нефротического или смешанного типа
• Очаговый нефрит
• Хронический нефрит
Нервной системы
• Менинго-энцефало-полирадикулоневрит
• Энцефалоневрит (вялотекущий)
• Полиневрит

[1] В диагнозе в первую очередь отразить преобладающую органную патологию.

[2] Отметить степень функциональной недостаточности.

Варианты течения системной красной волчанки

При *остром течении* — начало заболевания внезапное, температура тела высокая, характерны острый полиартрит, резкие боли в суставах, выраженные кожные изменения, быстрое развитие мультиорганных проявлений, тяжелые полисерозиты, поражение почек, нервной системы, трофические нарушения, похудание, резкое увеличение СОЭ, панцитопения, большое количество волчаночных клеток в крови, высокая иммунологическая активность, в том числе большое количество антител к двуспиральной ДНК и ядерному антигену Sm в крови. Продолжительность заболевания без лечения не более 1–2 лет. Часто носительство HLA A11, B7, B35, DR3.

Подострое течение — характеризуется постепенным развитием, начиная с конституциональных симптомов (нарастающей общей слабости, снижения аппетита), суставного синдрома, нормальной или субфебрильной температуры тела, кожных изменений. Активность процесса в течение значительного времени минимальная, ремиссии продолжительны (до полугода). Постепенно процесс генерализуется, полиорганная симптоматика развивается в течение 2–3 лет, нередко в эти сроки появляется хроническая почечная недостаточность. Характерно носительство HLA A11, B7, B35, DR3.

Хроническое течение — проявляется моно- или малосиндромностью в течение многих лет, длительно превалируют один или несколько симптомов (дискоидные высыпания на коже, синдром Рейно,

Таблица 82.3. Клинико-лабораторная характеристика степеней активности СКВ (В.А.Насонова, 1972)

Показатель	Степень активности		
	III	II	I
Температура тела	38°С и более	Менее 38°С	Нормальная
Похудание	Выраженное	Умеренное	-
Нарушение трофики	Выраженное	Умеренное	-
Поражение кожи	«Бабочка» и эритема волчаночного типа	Экссудативная эритема	Дискоидные очаги
Полиартрит	Острый, подострый	Подострый	Деформирующий, артралгии
Перикардит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Миокардит	Диффузный	Очаговый	Кардиосклероз, дистрофия миокарда
Эндокардит	Поражение многих клапанов	Поражение одного (обычно митрального) клапана	Недостаточность митрального клапана
Плеврит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Пневмонит	Острый (васкулит)	Хронический (межуточный)	Пневмофиброз
Нефрит	Нефротический синдром	Нефротический или мочевой синдром	Хронический гломерулонефрит
Нервная система	Острый энцефалорадикулоневрит	Энцефалоневрит	Полиневрит
Кризы (гемолитические, нефротические, надпочечниковые и др.)	+	–	–
Гемоглобин, г/л	Менее 100	100-110	120 и более
СОЭ, мм/ч	45 и более	30-40	16-20
Фибриноген, г/л	6 и более	5	5
Альбумины, %	30-35	40-45	48-60
Глобулины, %			
α_2-	13-17	11-12	10-11
γ-	30-40	24-25	20-23
LE-клетки	5:1000 лейкоцитов и более	(1-2):1000 лейкоцитов	Единичные или отсутствуют
Антинуклеарный фактор	1:128 и выше	1:64	1:32
Тип свечения	Краевой	Гомогенный и краевой	Гомогенный
Антитела к нДНК (титры)	Высокие	Средние	Низкие

артрит, судорожный синдром, гематологические нарушения, синдром Шегрена). Общее состояние долго остается удовлетворительным. Процесс прогрессирует медленно, полиорганные поражения появляются на 5–10 году заболевания. Часто наблюдается сочетание системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома. Характерно носительство антигенов B35, DR3, B8, DR2.

В **табл. 82.3** представлены клинико-лабораторные степени активности СКВ по В. А. Насоновой (1972) — наиболее удобные и доступные для практического врача.

В последние годы за рубежом получила распространение оценка активности СКВ по шкале ECLAM (**табл. 82.4**).

Лечебная программа

Основными *целями лечения* больных системной красной волчанкой являются:

- достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания;
- предотвращение или купирование уже развившегося поражения жизненно важных органов

https://t.me/medknigi

Таблица 82.4. Оценка активности системной красной волчанки по шкале ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) (Vitali C. и соавт., 1992)

Симптомы (характеристика, подсчет в баллах)

1 **Общие проявления** (любые из следующих +0,5 балла)
Лихорадка (утренняя температура выше 37,5°С, не связанная с инфекцией)
Усталость (субъективное ощущение повышенной усталости)

2. Суставные проявления (любые из следующих +0,5 балла)
Артриты (неэрозивный артрит с поражением двух и более периферических суставов – запястья, дистальные или проксимальные межфаланговые суставы, пястно-фаланговые суставы)
Артралгии (локализованная боль без объективных симптомов воспаления двух и более периферических суставов)

3а. **Активные кожно-слизистые проявления** (любые из следующих +0,5 балла)
Эритематозная сыпь в скуловой области (фиксированная эритема – плоская или возвышающаяся в скуловой области с тенденцией к распространению на носогубную область)
Генерализованная сыпь (пятнисто-папулезная сыпь, не связанная с приемом лекарств, может быть на любом участке тела, не зависит от пребывания на солнце)
Дискоидная сыпь (эритематозная или депигментированная возвышающаяся бляшка с приросшей кератической чешуйкой или фолликулярной пробкой)
Кожный васкулит (включая дигитальные язвы, пурпуру, крапивницу, буллезные высыпания)
Язвы ротовой полости (язвы во рту или носоглотке, обычно безболезненные, обнаруживаемые врачом)

3б **Развитие кожно-слизистых проявлений** (+1 балл, если вышеназванные признаки появляются вновь; если ухудшение признаков после последнего наблюдения – +1 балл)

4. **Миозит** (+2 балла, если подтвержден повышением уровня КФК и/или ЭМГ, или гистологией)

5. Перикардит (+1 балл, если перикардит подтвержден с помощью ЭКГ или ЭхоКГ, либо выслушивается шум трения перикарда при аускультации)

6. **Кишечные проявления** (любые из следующих +2 балла)
Васкулит кишечника (очевидность острого васкулита кишечника)
Асептический перитонит (выпот в брюшной полости при отсутствии инфекции)

7. **Легочные проявления** (любые из следующих +1 балл)
Плеврит (адгезивный или экссудативный, подтвержденный аускультативно или рентгенологически)
Пневмонит (единичные или множественные затемнения на рентгенограммах, отражающие активность заболевания и не связанные с инфекцией)
Прогрессирующая одышка

8. **Психоневрологические проявления** (любые из следующих +2 балла)
Головная боль/мигрень (недавно развившаяся, стойкая или персистирующая, малочувствительная к анальгетикам, но чувствительная к кортикостероидам)
Эпиприступы (малые или большие припадки и хореокинетический синдром, не являющиеся следствием побочного действия лекарств и метаболических нарушений)
Инсульт
Энцефалопатия (снижение памяти, ориентации, восприятия, способности счета)
Психозы (не являющиеся следствием побочного действия лекарств)

9а. **Почечные проявления** (любые из следующих +0,5 балла)
Протеинурия (более 0,5 г/сут)
Мочевой осадок (эритроцитурия, цилиндрурия)
Гематурия (макроскопическая или микроскопическая)
Повышение уровня креатинина или снижение клиренса креатинина

9б. **Развитие почечных проявлений** (+2 балла, если любой из вышеперечисленных признаков поражения почек выявляют вновь или наблюдают ухудшение по сравнению с последним наблюдением)

10. **Гематологические признаки** (любые из следующих +1 балл)
Негемолитическая анемия (Кумбс-негативная гипохромная или нормохромная анемия без ретикулоцитоза)
Лейкопения (менее 3500, или лимфопения менее 1500 в мкл)
Тромбоцитопения (менее 100 тыс. в 1 мкл)
СОЭ >25 мм/ч при отсутствии других причин

11а. **Гипокомплементемия** (любые из следующих +1 балл)
С3 (радиальная диффузия или нефелометрия)
СН50 (стандартный гемолитический метод)

11б. **Развивающаяся гипокомплементемия** (+1 балл при значительном снижении уровня комплемента (С4) по сравнению с последним наблюдением)

Финальный счет ______________________

Если миозит, психоневрологические и почечные симптомы – единственные проявления среди пунктов 1-10, следует добавить 2 балла. Если финальный счет не целое число, округлить до меньшего числа при значении <6 и до большего числа при значении >6, если финальный счет >10, округлить до 10

Значение полученного финального счета:
0-5 баллов – минимальная степень активности
6-9 баллов – средняя степень активности
10 и более баллов – высокая степень активности

https://t.me/medknigi

и систем, в первую очередь почек, центральной нервной системы, сердца;
- улучшение качества и увеличение продолжительности жизни.

Лечение больных системной красной волчанкой проводится с учетом выраженности и степени тяжести клинических проявлений, степени активности заболевания и практически пожизненно.

Основные *показания к госпитализации*:
- выраженное обострение заболевания и, возможно, необходимость интенсивной и экстракорпоральной терапии;
- появление выраженной лихорадки, особенно когда она неясного генеза и не удается связать ее генез с обострением системной красной волчанки (инфекционные осложнения часто являются причиной смерти больных);
- наличие выраженной симптоматики поражения центральной нервной системы (при этом с дифференциально-диагностической целью может понадобиться компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга);
- синдром выраженной панцитопении;
- вторичный катастрофический антифосфолипидный синдром;
- активный волчаночный гломерулонефрит и быстро прогрессирующая почечная недостаточность;
- поражение легких (острый пневмонит) с выраженной дыхательной недостаточностью, легочное кровотечение.

Лечебная программа при системной красной волчанке включает следующие основные направления:
1. Общие мероприятия и режим.
2. Лечебное питание.
3. Лечение гормональными иммунодепрессантами (глюкокортикостероидными препаратами).
4. Лечение негормональными иммунодепрессантами (цитостатическими препаратами).
5. Лечение иммуноглобулинами, вводимыми внутривенно.
6. Лечение ритуксимабом.
7. Лечение аминохинолиновыми соединениями.
8. Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.
9. Интенсивная терапия, экстракорпоральные методы лечения, синхронная терапия.
10. Дифференцированная терапия системной красной волчанки.

Общие мероприятия и режим

Выполнение этого раздела лечебной программы является важным, так как в определенной мере позволит в ряде случаев предупредить обострение заболевания. Необходимо создать благоприятную психоэмоциональную обстановку, избегать конфликтных стрессовых ситуаций.

Больные должны быть информированы о необходимости избегать пребывания на солнце, следует использовать солнцезащитные кремы.

В периоде обострения заболевания и особенно при лечении цитостатическими препаратами следует соблюдать эффективную контрацепцию, но без использования пероральных контрацептивов, особенно с высоким содержание эстрогенов (они могут способствовать обострению системной красной волчанки и вторичного антифосфолипидного синдрома).

С большой осторожностью следует относиться к введению вакцин и сывороток (они могут вызвать обострение заболевания).

Категорически следует прекратить курение.

Режим пациентов с системной красной волчанкой зависит от характера течения, степени активности заболевания, выраженности системных проявлений. Лечение в фазе обострения проводится в стационаре (показания к госпитализации указаны выше). При тяжелом течении (особенно при развитии диффузного миокардита, эндокардита, люпус-нефрита) и высокой активности необходимо соблюдение постельного режима (при диффузном миокардите — строгий постельный режим до улучшения состояния, показателей гемодинамики и ликвидации недостаточности кровообращения).

При хроническом течении системной красной волчанки и минимальной активности процесса лечение проводится амбулаторно.

Очень важен режим физической активности, разумеется, с учетом общего состояния пациента, его физических возможностей. Активный режим (в первую очередь ходьба, утренняя гимнастика) очень важен в плане профилактики развития атеросклероза и остеопороза.

Лечебное питание

Лечебное питание должно быть сбалансированным, полноценным, нормокалорийным (при нормальной массе тела) и с ограничением количества калорий при избыточной массе тела. В рационе должно быть нормальное содержание витамина C, витаминов группы B. Необходимо предусмотреть ежедневное употребление молочных продуктов (творог, сыр) с целью профилактики развития остеопороза на фоне лечения глюкокортикостероидами, а также продуктов, богатых витамином D (подробно см. главу «Лечение остеопороза»).

https://t.me/medknigi

С целью профилактики атеросклероза необходимо ограничивать содержание жиров и холестерина в диете, прекратить курение, быть активным. При развитии недостаточности кровообращения, патологии почек ограничить потребление поваренной соли, жидкости.

Целесообразно частое включение в рацион рыбы, особенно океанической и морской, содержащей много омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, которые обладают противовоспалительным и даже иммуномодулирующим эффектами. Ежесуточное потребление омега-3-полиненасыщенных жирных кислот должно составлять не менее 1000 мг. Можно дополнительно применять биологически активные добавки или лекарственные средства, содержащие омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омакор и др.).

Лечение гормональными иммунодепрессантами (глюкокортикостероидными препаратами)

Глюкокортикостероиды остаются препаратами первого ряда в лечении системной красной волчанки, особенно при остром и подостром течении заболевания с тяжелыми висцеральными проявлениями. Обусловлено это уникальной способностью глюкокортикоидов подавлять воспалительный процесс и ингибировать аутоиммунные реакции.

Механизм действия глюкокортикостероидов при СКВ

Глюкокортикоиды в клетках-мишенях прежде всего оказывают влияние на транскрипцию генов. Вначале глюкокортикостероид взаимодействует со специфическими внутриклеточными глюкокортикостероидными рецепторами. После взаимодействия с глюкокортикоидом рецептор активируется, освобождается от связи с другими белками и приобретает возможность образовывать димер. Вместе с глюкокортикостероидом рецептор проходит в ядро клетки-мишени и взаимодействует с определенным участком ДНК — глюкокортикоидотвечающим элементом промоторного фрагмента стероид-отвечающего гена. В свою очередь это вызывает активацию или ингибирование транскрипции тех или других генов, уменьшение или увеличение матричной РНК и, следовательно, уменьшение или увеличение содержания определенных ферментов и регуляторных белков в клетке-мишени и, соответственно, определенные изменения функций клеток.

Наряду с этим активированный глюкокортикоидами глюкокортикоидный рецептор взаимодействует с ядерными факторами — нуклеарным фактором — NFκB и фактором AP-1 (активаторный белок фактора транскрипции), угнетая их. Это очень важный момент в механизме действия глюкокортикостероидов, так как ядерные факторы NFκB и AP-1 являются естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении. Одновременно под влиянием активации глюкокортикостероидных рецепторов глюкокортикоидами активируется ингибитор NF-κB-IκBa.

Указанные геномные эффекты глюкокортикоидов обеспечивают мощное противовоспалительное и иммунодепрессантное действие.

Противовоспалительное действие глюкокортикостероидов реализуется через следующие основные клеточные эффекты.

Эндотелиальные клетки:
- угнетение экспрессии антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости, клеточных молекул адгезии, провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-6 и интерлейкина-1, ЦОГ-2;
- резкое снижение сосудистой проницаемости;
- усиление экспрессии липокортина-1 (он в свою очередь блокирует активность фосфолипазы A_2, что далее ингибирует высвобождение из липидов мембран арахидоновой кислоты и тормозит образование провоспалительных простагландинов, лейкотриенов и других медиаторов воспаления).

Моноциты, макрофаги, нейтрофилы:
- ингибирование воспалительных эффектов нейтрофилов;
- снижение миграции в очаги воспаления;
- усиление синтеза липокортина;
- супрессия ядерного фактора NF-KB и фермента циклооксигеназы-2 (ее роль в развитии воспаления заключается в том, что при ее участии из арахидоновой кислоты синтезируются провоспалительные простагландины);
- подавление синтеза провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-1, интерлейкина-6.

Эозинофилы:
- подавление миграции в зону воспаления.

Фибробласты:
- ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов;
- подавление синтеза металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизина);

https://t.me/medknig

- угнетение пролиферации.

Иммунодепрессантное действие глюкокортикостероидов обусловлено:

- лимфопенией, торможением миграции стволовых клеток костного мозга и В-лимфоцитов;
- угнетением функциональной активности В- и Т-лимфоцитов;
- подавлением синтеза аутоантител;
- угнетением функции макрофагов;
- ингибированием системы комплемента;
- снижением функции или полной блокадой Fc-рецепторов иммуноглобулинов.

Препараты и методика лечения

Наиболее часто из глюкокортикоидных препаратов для лечения системной красной волчанки применяются преднизолон и метилпреднизолон.

Преднизолон выпускается в таблетках по 5 и 1 мг и в растворе для внутримышечных или внутривенных инъекций в ампулах по 1 мл с содержанием в 1 мл 30 или 25 мг преднизолона.

Метилпреднизолон — выпускается в виде препарата *медрол* (таблетки по 4, 16, 32 мг); *метипред* (таблетки по 4 и 16 мг; порошок метилпреднизолона сукцината 250 мг во флаконе для внутривенных инфузий; суспензия для внутримышечных инъекций метилпреднизолона ацетата в ампулах по 2 мл — 40 мг в ампуле); и *солу-медрол* — порошок для внутривенных инфузий во флаконах с содержанием во флаконе метилпреднизолона сукцината 40, 125, 250 и 500 мг.

Метилпреднизолон более активен по сравнению с преднизолоном (5 мг преднизолона = 4 мг метилпреднизолона), но побочные эффекты при длительном применении (особенно негативное влияние на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны, способность вызывать эрозивно-язвенные изменения) наблюдаются значительно реже у метилпреднизолона.

Глюкокортикостероиды показаны практически всем больным системной красной волчанкой и прежде всего — при остром и подостром течении заболевания с тяжелыми висцеральными проявлениями. *Абсолютным показанием* к лечению глюкокортикостероидами является поражение центральной нервной системы (нейро-люпус) и почек (люпус-нефрит).

Очень редко удается вести больных без глюкокортикостероидной терапии — это больные с низкой активностью воспалительного процесса с суставными и умеренно выраженными кожными проявлениями без значимых висцеральных поражений, поддающиеся лечению лишь аминохинолиновыми соединениями и нестероидными противовоспалительными препаратами (B. Hahn, 1998).

При назначении и лечении глюкокортикостероидами необходимо руководствоваться следующими положениями:

- своевременное назначение глюкокортикостероидов;
- суточные дозы глюкокортикостероидов и методика их применения (пероральная монотерапия или с периодическим применением пульс-терапии, или комбинированная терапия с цитостатическими препаратами) определяются клиническими особенностями течения заболевания, степенью активности аутоиммунного воспалительного процесса, выраженностью висцеральных поражений;
- приступать к снижению доз можно только после получения критериев эффективности проводимой глюкокортикоидной терапии, переходить к поддерживающим дозам постепенно, каждый раз контролируя общее состояние пациента и лабораторную активность заболевания;
- проводить постоянный мониторинг возможных побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии.

Дозы глюкокортикоидов при системной красной волчанке зависят от активности заболевания.

Приводим рекомендации академика РАМН профессора В. А. Насоновой (2007) по дозам глюкокортикоидов при системной красной волчанке (дозы по преднизолону):

- *низкие (небольшие) дозы* (< 10 мг/сут) назначаются при низкой активности (в случае неэффективности НПВП и антималярийных аминохинолиновых соединений;
- *средние дозы* глюкокортикоидов (10—40 мг/сут) рекомендуются при умеренно выраженной активности (обострение артрита, полисерозита, гемолитическая анемия, тромбоцитопения и др.) в течение 3—4 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей;
- *высокие дозы* глюкокортикоидов (1 мг/кг/сут) назначаются при высокой активности системной красной волчанки при тяжелых органных поражениях (список представлен ниже). Длительность применения высоких доз глюкокортикоидов колеблется от 4 до 12 недель в зависимости от выраженности клинического эффекта. Снижение доз производится постепенно под тщательным клинико-лабораторным контролем, поддерживающие дозы 5—10 мг/сут следует принимать длительно, в течение многих лет.

Следует отметить, что при тяжелых висцеральных поражениях, особенно тяжелых, быстро прогрессирующих гломерулонефритах приходится применять комбинированную терапию высокими дозами глюкокортикоидов и цитостатиками.

Перечень тяжелых органных проявлений системной красной волчанки, требующих назначения высоких доз глюкокортикоидов (В. А. Насонова, 2007):

- *Сердечно-сосудистые:* коронарный васкулит, эндокардит Либмана-Сакса, миокардит, тампонада сердца, злокачественная артериальная гипертензия.
- *Легочные:* легочная гипертензия, легочные геморрагии, пневмонит, тромбоэмболия легочной артерии/инфаркт легкого, интерстициальный фиброз.
- *Гематологические:* гемолитическая анемия, нейтропения (количество нейтрофильных лейкоцитов < 1000/мм^3), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, тромбоз (венозный или артериальный).
- *Желудочно-кишечные:* мезентериальный васкулит. панкреатит.
- *Неврологические:* судороги, кома, инсульт, поперечный миелит, мононеврит, полиневрит, неврит зрительного нерва, психоз, демиелинизирующий синдром.
- *Почечные:* персистирующий нефрит, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, нефротический синдром.
- *Кожные:* васкулит, диффузная сыпь с изъязвлением.
- *Мышечные:* миозит.
- *Конституциональные:* высокая лихорадка неинфекционного генеза.

Следует отметить, что при тяжелом течении системной красной волчанки с высокой активностью с выраженными висцеральными поражениями иногда приходится применять дозу преднизолона > 1 мг/кг/сут.

Рассчитанную суточную дозу преднизолона распределяют в течение дня следующим образом: в первой половине дня больной принимает 2/3 суточной дозы, вечером — 1/3.

В первоначальной, так называемой подавляющей дозе глюкокортикостероиды следует применять до наступления четких клинических и лабораторных признаков значительного улучшения и исчезновения тяжелой клинической симптоматики (исчезновение миокардита, полисерозита, неврологической симптоматики, гломерулонефрита).

Больные с умеренной активностью заболевания обычно получают первоначальную подавляющую дозу глюкокортикоида в течение 3–4 недель с постепенным снижением до поддерживающей дозы.

Больные с высокой активностью заболевания и тяжелыми висцеральными поражениями первоначальную подавляющую дозу глюкокортикоида принимают в зависимости от эффекта в течение 4–12 недель, после чего начинается постепенное снижение дозы до поддерживающей.

Не существует одинаковой для всех больных схемы снижения доз глюкокортикостероидных препаратов, в каждом случае врач принимает индивидуальное решение о скорости снижения дозы с учетом клинико-лабораторной активности заболевания.

У большинства больных с началом регресса симптоматики дозу глюкокортикостероидов снижают на 1/2 таблетки (2,5 мг преднизолона) в неделю.

М. М. Иванова (2004) пишет, что общепринятой является тактика перехода от 60 мг преднизолона в день к ежедневной дозе 35 мг в течение 3 месяцев, далее к 15 мг — лишь еще через 6 месяцев. Поддерживающую дозу 5–15 мг/сут больные принимают в течение многих лет.

Можно воспользоваться примерной схемой снижения доз преднизолона при достижении терапевтического эффекта (**табл. 82.5**), предложенной В. А. Насоновой (1989).

Величина поддерживающей дозы глюкокортикоидного препарата является одним из критериев глубины клинико-лабораторной ремиссии. Чем меньше поддерживающая доза, тем надежнее ремиссия. Если поддерживающая доза составляет 15–20 мг в день, это может указывать на сохраняющуюся активность процесса, возможно, на необходимость увеличения дозы или целесообразность добавления цитостатиков.

Необходимо постоянно следить за возможностью побочных явлений глюкокортикостероидной терапии в связи с длительным лечением этими препаратами (артериальная гипертензия, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, кушингоидноподобное ожирение, фиолетово-красные полосы растяжения кожи, атрофия мускулатуры, стероидный сахарный диабет, остеопороз).

С целью профилактики глюкокортикостероидного остеопороза на фоне лечения глюкокортикоидами необходимо ежедневно принимать препараты кальция и витамина D, (например, кальций-D_3-никомед-форте по 1 таблетке 2 раза в день; в 1 таблетке содержится 1500 мг кальция и 800 ЕД витамина D_3).

https://t.me/neuknigi

Таблица 82.5. Примерная схема снижения доз преднизолона (в мг) при достижении терапевтического эффекта

Первоначальная доза преднизолона	Дозы преднизолона в различные периоды от начала болезни (недели)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
75	70	60	60	50	-	-	-	-
50	47,5	45	45	42,5	42,5	40	-	-
40	37,5	37,5	35	35	32,5	32,5	30	30
30	27,5	27,5	25	25	22,5	22,5	20	20*

* Далее очень медленно – по 2,5 мг через 1-3 месяца (по показателям общего состояния больного и лабораторных исследований).

Пульс-терапия метилпреднизолоном

Пульс-терапия метилпреднизолоном — это метод внутривенного введения сверхвысоких доз метилпреднизолона.

«Классической» методикой проведения пульс-терапии является внутривенное капельное введение метилпреднизолона или солумедрола 1 раз в день в дозе 15–20 мг/кг или 1000 мг/м² поверхности тела в течение 3-х последовательных дней. Обычно применяется доза 1000 мг метилпреднизолона, которая растворяется в 200–300 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы и вводится в течение 35–45 минут. Более медленное введение значительно снижает клинический эффект методики (в основном за счет снижения иммуносупрессивного действия). Быстрое введение больших доз метилпреднизолона в течение 10–15 минут может привести к развитию острой сердечной недостаточности.

Показанием для пульс-терапии метилпреднизолоном при системной красной волчанке является высокая активность иммуновоспалительного процесса с тяжелыми висцеральными поражениями (гломерулонефрит, нейролюпус, волчаночный пневмонит, генерализованный васкулит с одновременным поражением кожи, слизистых оболочек внутренних органов, катастрофический антифосфолипидный синдром).

Цель пульс-терапии — быстрое снижение высокой активности заболевания, подавление воспалительного процесса в жизненно важных органах и стабилизация их функции. Следует отметить, что при тяжелых висцеральных проявлениях, особенно гломерулонефрите, проводят комбинированную пульс-терапию преднизолоном и циклофосфамидом (см. далее).

Нередко проведенная пульс-терапия метилпреднизолоном позволяет в последующем более успешно уменьшать высокие суточные дозы преднизолона и переходить к поддерживающим дозам.

По мнению М. М. Ивановой (2004), у больных молодого возраста с быстро прогрессирующим гломерулонефритом, высокой иммунологической активностью пульс-терапия метилпреднизолоном должна быть использована в начале заболевания, так как при раннем подавлении активности болезни в дальнейшем, возможно, не понадобятся большие дозы глюкокортикоидных препаратов, что, конечно, уменьшит опасность развития системных побочных эффектов глюкокортикоидной терапии.

Механизм действия сверхвысоких доз метилпреднизолона (пульс-терапия) объясняется негеномными эффектами (изменение физико-химических свойств мембран, подавление экспрессии рецепторов, регуляция активации лимфоцитов, ингибирование синтеза фактора некроза опухоли-α и др. (С. К. Соловьев, 2004)), геномные эффекты пульс-терапии появляются позже.

Сверхвысокие дозы метилпреднизолона оказывают выраженное иммунодепрессантное действие и ингибирующее влияние на синтез провоспалительных цитокинов уже в первые сутки. Ударные дозы метилпреднизолона быстро подавляют образование комплексов, нарушают раннюю активацию лимфоцитов (подавляют перемещение натрия, кальция через мембрану клеток, снижают концентрацию внутриклеточного кальция в лимфоцитах, разобщают окислительное фосфорилирование в митохондриях).

Пульс-терапия метилпреднизолоном может применяться в виде монотерапии, комбинированной терапии с циклофосфамидом и в составе синхронной терапии (см. далее в разделе «Интенсивная терапия»).

Лечение негормональными иммунодепрессантами (цитостатическими препаратами)

Негормональные иммунодепрессанты (цитостатические препараты) обладают противовоспа-

лительным эффектом, способностью подавлять иммунные и аутоиммунные реакции, антителообразование (подавление аутоиммунного воспаления).

Подробно о механизме действия цитостатиков см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Основные *показания к назначению цитостатических препаратов*:

- активный волчаночный гломерулонефрит;
- высокая активность болезни, быстропрогрессирующее течение заболевания с тяжелыми висцеральными проявлениями (генерализованный васкулит с поражением легких, почек, центральной нервной системы, язвенно-некротическими поражениями кожи);
- недостаточная эффективность глюкокортикостероидной терапии, рефрактерность к кортикостероидам;
- необходимость быстро уменьшить подавляющую дозу глюкокортикостероидов из-за плохой переносимости и выраженных побочных эффектов (особенно явлений гиперкортицизма у подростков, развивающихся даже при небольших дозах преднизолона; значительная и быстрая прибавка массы тела, тяжелая артериальная гипертензия, стероидный сахарный диабет, выраженный остеопороз, аваскулярные некрозы костей);
- глюкокортикостероидная зависимость (проявляющаяся, в частности, в немедленном обострении заболевания при попытке снижения дозы глюкокортикоидного препарата при длительном его применении);
- необходимость уменьшить поддерживающую дозу преднизолона, если она превышает 15–20 мг в сутки.

В лечении системной красной волчанки применяются следующие цитостатики: циклофосфамид, азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат, циклоспорин.

Лечение циклофосфамидом

Циклофосфамид — наиболее часто применяемый цитостатик в лечении системной красной волчанки. Он является алкилирующим агентом, вызывает перекрестное связывание ДНК и РНК, что приводит к нарушению репликации и к гибели клеток, в том числе иммунных. Под влиянием циклофосфамида уменьшается количество В- и Т-лимфоцитов, угнетается пролиферация лимфоцитов и синтез аутоантител. Циклофосфамид в большей степени подавляет Th2, чем Th1-зависимые иммунные реакции. Доказано также противовоспалительное действие циклофосфамида.

Циклофосфамид назначается в соответствии с вышеприведенными показаниями для цитостатиков, но следует подчеркнуть, что циклофосфамид — препарат выбора для лечения волчаночного нефрита и тяжелого поражения центральной нервной системы.

Кроме того, циклофосфамид позволяет добиться улучшения и контролировать активность воспалительного процесса при следующих состояниях, рефрактерных к терапии даже высокими дозами глюкокортикостероидов: аутоиммунная тромбоцитопения, поражение центральной нервной системы, легочные геморрагии, интерстициальный легочный фиброз, генерализованный системный васкулит).

Существуют 2 основные схемы лечения циклофосфамидом: постоянный пероральный прием и пульс-терапия (внутривенное введение высоких доз).

Методика *постоянного перорального приема* циклофосфамида заключается в ежедневном (как правило, на фоне продолжающегося приема преднизолона) приеме циклофосфамида в дозе 1–2 мг/кг/сут до значительного улучшения состояния (обычно в течение 2–2,5 месяцев), затем больного переводят на прием поддерживающей дозы 50–100 мг/сут в течение многих лет. Нередко после достижения ремиссии вместо циклофосфамида рекомендуют прием азатиоприна в дозе 2–3 мг/кг/сут в связи с тем, что он менее токсичен.

Пульс-терапия циклофосфамидом проводится в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном, как правило, при тяжелом течении волчаночного нефрита и поражении центральной нервной системы.

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) рекомендуется проводить пульс-терапию циклофосфамидом следующим образом: циклофосфамид вводится внутривенно капельно 1 раз в месяц в дозе 0,5–1,0 г/м^2 в течение 6 месяцев, а затем 1 раз в 3 месяца в течение 2-х лет в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (по 1,0 г внутривенно капельно 1 раз в день последовательно три дня) и пероральным приемом преднизолона (40–60 мг/сут).

Такая терапия резко улучшает жизненный прогноз больных гломерулонефритом по сравнению с монотерапией глюкокортикостероидами.

Комбинированная пульс-терапия циклофосфамидом и метилпреднизолоном применяется также в случае поражения центральной нервной системы при системной красной волчанке (методика изложена дальше).

При лечении циклофосфамидом возможно развитие *побочных эффектов*:

- угнетение кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения; проверять общий анализ крови 2 раза в неделю, в дальнейшем 1 раз в неделю;
- желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота, боли в животе, диарея; для предупреждения тошноты и рвоты целесообразно за 15–20 минут до инфузии циклофосфамида ввести внутривенно метоклопрамид;
- алопеция (после прекращения лечения циклофосфамидом волосы могут отрасти вновь);
- присоединение инфекционно-воспалительных процессов (показание к прерыванию лечения);
- аменорея, бесплодие, азооспермия, особенно при лечении большими дозами препарата;
- поражение мочевого пузыря (геморрагический цистит), для профилактики этого осложнения необходимо употребление около 2,0–3,0 л жидкости в день введения циклофосфамида. Можно также вместе с цикофосфамидом ввести внутривенно препарат *месна* (2 мл 10 % раствора), который предупреждает развитие геморрагического цистита, так как является антидотом тех самых метаболитов циклофосфамида, которые вызывают его развитие. Тяжелый геморрагический цистит является абсолютным показанием к отмене циклофосфамида;
- развитие токсического гепатита (лечение циклофосфамидом проводится под периодическим контролем содержания в крови билирубина и аминотрансфераз — при увеличении их уровня более чем в 2 раза лечение циклофосфамидом временно отменяется);
- кардиотоксическое влияние (бывает редко, проявляется экстрасистолией, диффузными изменениями электрокардиограммы, появлением одышки, однако тяжелые кардиопатии бывают редко);
- развитие злокачественных новообразований (в частности, рака мочевого пузыря) — наблюдается редко, но является абсолютным показанием к отмене циклофосфамида.

Лечение азатиоприном

Азатиоприн — цитостатик, являющийся пуриновым аналогом — «антиметаболитом». Включается в виде «ложного основания» в молекулу ДНК, нарушает ее воспроизводство. Азатиоприн нарушает жизнедеятельность клетки преимущественно в 3 фазе митоза. В более высоких дозах азатиоприн нарушает синтез РНК и белка в фазах G1 и G2. Под влиянием азатиоприна наступает Т- и В-лимфоцитопения, высокие дозы значительно снижают уровень Т-лимфоцитов-хелперов, падает также количество натуральных киллеров и К-клеток. В конечном итоге подавляется иммуновоспалительный процесс и антителообразование.

Основными ***показаниями*** для применения азатиоприна при системной красной волчанке являются:

- поддержание индуцированной циклофосфамидом ремиссии волчаночного нефрита;
- резистентные к лечению глюкокортикоидами формы аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, а также поражения кожи;
- стойкий кожно-суставной синдром.

Азатиоприн (имуран) обычно назначается в суточной дозе 2–3 мг/кг, распределенной на 3 приема внутрь. Выраженный терапевтический эффект развивается к 6–9 месяцу лечения.

Лечение азатиоприном нередко помогает уменьшить суточную дозу глюкокортикостероида (глюкокортикостероидсберегающий эффект азатиоприна).

В ходе лечения азатиоприном возможны побочные эффекты, чаще всего речь идет о желудочно-кишечных расстройствах (боли в животе, диарея), лейкопении, присоединении инфекции, чаще всего герпетической. Во время лечения проводить мониторинг общего анализа крови следует 1 раз в 2 недели первые 3–4 месяца, затем 1 раз в месяц.

Лечение микофенолата мофетилом

Микофенолата мофетил — морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты, после приема внутрь превращается в печени в активное соединение микофеноловую кислоту, которая конкурентно ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, отвечающую за лимитирующую стадию синтеза гуанозиновых нуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК лимфоцитов. В конечном итоге под влиянием микофенолата мофетила подавляется пролиферация Т- и В-лимфоцитов, угнетается синтез аутоантител, замедляется миграция лимфоцитов в зону воспаления, ингибируется иммуновоспалительный процесс.

Микофенолата мофетил (селлсепт) применяется в составе схем индукционной и поддерживающей терапии волчаночного нефрита (см. далее). Терапевтическая доза чаще всего составляет 2–3 г/сут (в 2 приема с интервалом в 12 часов), поддерживающая доза 1 г/сут. Отмечено положительное влияние на экстраренальные проявления СКВ: анемию, тромбоцитопению, альвеолит, поражение кожи (Sinclair A. и соавт., 2007).

https://t.me/medknigi

Начинать лечение микофенолата мофетилом рекомендуется с дозы 1 г/сут, затем при хорошей переносимости препарата через 2–3 недели увеличить дозу до 2 г/сут.

Возможные *побочные эффекты*: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, лейкопения, повышение предрасположенности к вирусным инфекциям, возможно повышение артериального давления.

Рекомендуется в ходе лечения микофенолата мофетилом проводить *общий анализ крови* каждые 2 недели в течение 1-го месяца приема препарата, затем 1 раз в месяц.

Характерно, что микофенолата мофетил реже вызывает побочные эффекты, чем азатиоприн.

Лечение метотрексатом

О механизме действия метотрексата и его побочных эффектах см. подробно в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Здесь лишь напомним, что метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, необходимой для синтеза ДНК и РНК.

В основе противовоспалительного и иммуномодулирующего действия метотрексата лежат следующие *механизмы*:

- усиление апоптоза (запрограммированной клеточной смерти) активированных Т-лимфоцитов, фибробластов;
- ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли-α;
- усиление синтеза противовоспалительных цитокинов — интерлейкина-4, интерлейкина-10;
- ингибирование синтеза аутоантител;
- подавление активности матриксных металлопротеиназ и уменьшение разрушения основного вещества.

Как указывает Carrneiro J. R. и соавт. (1999), метотрексат целесообразно применять при рефрактерном к монотерапии глюкокортикостероидами волчаночном нефрите и поражениях кожи в дозе 7,5–15 мг/неделю, распределив эту дозу на 3 приема (например, в понедельник утром и вечером и во вторник утром).

Лечение циклоспорином

Циклоспорин — циклический эндекапептид, превращается в организме в активное соединение, которое блокирует функциональную активность Т-лимфоцитов (прежде всего Т-лимфоцитов-хелперов, а также цитотоксических Т-лимфоцитов), макрофагов и других антигенпредставляющих клеток.

В конечном итоге подавляются аутоиммунные реакции, синтез аутоантител при системной красной волчанке. Циклоспорин также выраженно блокирует синтез провоспалительных цитокинов и иммуновоспалительный процесс.

Циклоспорин (сандиммун неорал) — применяется для лечения волчаночного мембранозного нефрита при развитии нефротического синдрома (Austin H. A. и соавт., 2000) и аутоиммунной тромбоцитопении (Sugiyama M. и соавт., 1998) в дозе 3–5 мг/кг/сут в сочетании с 16–20 мг метилпреднизолона длительно в течение нескольких месяцев.

Циклоспорин — токсичный препарат, нередки нефротоксический и другие побочные эффекты (о побочных эффектах циклоспорина см. с. 1095 в главе «Лечение ревматоидного артрита»).

Необходимо соблюдать следующие рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими лечение циклоспорином, для своевременного выявления *побочных эффектов*:

- контроль АД (препарат способствует развитию артериальной гипертензии) — каждые 2 недели до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в месяц;
- определение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови — каждые 2 недели до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в месяц;
- определение содержания в сыворотке крови аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз — 1 раз в месяц до достижения стабильной дозы, затем 1 раз в 3 месяца;
- общий анализ крови — 1 раз в месяц до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в 3 месяца;
- липидный профиль крови — 1 раз в 6 месяцев.

Разумеется, приведенные рекомендации не являются лимитирующими, частота исследований может быть большей в зависимости от клинической ситуации.

Лечение иммуноглобулинами, вводимыми внутривенно

В последние годы для коррекции иммунных нарушений, в том числе при системной красной волчанке, стали широко применять иммуноглобулин внутривенный. Препараты иммуноглобулина внутривенного содержат очищенную фракцию IgG с сохраненной функцией фрагментов Fab и Fc. Эти препараты представляют собой концентрат антител, полученный из сывороток нескольких тысяч доноров.

https://t.me/medknigi

Механизм терапевтического действия иммуноглобулина внутривенного при СКВ:

- блокада Fc-рецепторов клеток ретикулоэндотелиальной системы и синтеза антител В-лимфоцитами;
- нормализация супрессорной и хелперной функции Т-лимфоцитов;
- ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов.

В конечном итоге иммуноглобулин внутривенный при системной красной волчанке ингибирует аутоиммунные процессы, тормозит иммунное воспаление.

Внутривенный иммуноглобулин применяют для лечения больных системной красной волчанкой с тяжелым поражением центральной нервной системы, при выраженной тромбоцитопении, при присоединении бактериальной инфекции.

Препараты иммуноглобулинов, вводимых внутривенно, представлены в главе «Лечение системных васкулитов». Обычно вводят иммуноглобулин внутривенно в дозе от 0,4 до 2 г/кг/сут в течение 4–5 дней.

М. М. Иванова (2004) рекомендует применение при бактериальной инфекции у больных системной красной волчанкой нижегородского иммуноглобулина внутривенно в дозе 25–50 мл от 3 до 10 трансфузий на курс в зависимости от тяжести инфекции; повторное введение – через 24, 48, 72 часа.

Согласно наблюдениям М. М. Ивановой (2004), препарат имеет мало побочных эффектов и иногда «буквально спасает жизнь больных с иммунной недостаточностью при тяжелом течении заболевания, резистентном к предшествующей терапии».

Лечение ритуксимабом

Ритуксимаб рассматривается сегодня как новое и перспективное направление в лечении больных системной красной волчанкой. Ритуксимаб представляет собой рекомбинантные химерные (мышиные, человеческие) моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов — CD20. Основной мишенью ритуксимаба являются клетки-предшественники, незрелые, зрелые и «наивные» В-лимфоциты. На плазматические клетки ритуксимаб не оказывает действия, так как на их мембране отсутствуют рецепторы CD20. Ритуксимаб подавляет активность В-лимфоцитов, индуцирует их апоптоз, ингибирует комплементзависимую клеточную цитотоксичность. В конечном итоге блокируется патологическое аутоантителообразование и иммуновоспалительный процесс.

Впервые ритуксимаб (мабтера) был применен для лечения больных злокачественной В-клеточной лимфомой.

В 2001 г. F. Petschner и соавт. впервые с успехом применили ритуксимаб для лечения катастрофически протекающей системной красной волчанки по жизненным показаниям.

В настоящее время, согласно литературным данным, ритуксимаб испытан в лечении более чем 200 больных СКВ. Ритуксимаб оказался эффективным у больных с поражением кожи, суставов, слизистых оболочек, полисерозитом, гематологическими нарушениями. Следует особо отметить высокую эффективность ритуксимаба у больных с тяжелым прогрессирующим гломерулонефритом, тяжелым поражением центральной нервной системы, при пневмоните, катастрофическом антифосфолипидном синдроме (при неэффективности методов интенсивной терапии с включением пульс-терапии метилпреднизолоном, ударных доз цитостатических препаратов). Но особенно эффективным оказался ритуксимаб при лечении пролиферативного прогрессирующего волчаночного нефрита (Sfikakis P. и соавт., 2005; J. Looney и соавт., 2004 и др.). Важно, что под влиянием лечения ритуксимабом волчаночного нефрита эффект развивается на 2–3 месяце от начала лечения и достигает максимума к 5–6 месяцу.

Большого внимания заслуживает уже не вызывающая сомнений способность ритуксимаба оказывать выраженный положительный эффект при тяжелых, угрожающих жизни поражениях центральной нервной системы. М. Tokunaga и соавт. (2006) применили ритуксимаб у 10 больных системной красной волчанкой с тяжелым поражением центральной нервной системы (потеря сознания, судороги, психоз, сенсорная нейропатия). Состояние больных заметно улучшалось в первые же дни лечения ритуксимабом: больные выходили из комы, прекращались судороги, купировался психоз. До ритуксимаба больные получали ударные дозы метилпреднизолона, циклофосфамида в комбинации с плазмаферезом без существенного эффекта.

Установлено, что применение ритуксимаба у наиболее тяжелых больных системной красной волчанкой индуцирует у них значительное клиническое улучшение, продолжающееся от нескольких месяцев до 1 года, при этом удается даже снизить дозу преднизолона и цитостатиков.

Показанием к назначению ритуксимаба при системной красной волчанке (С. К. Соловьев, 2008) является **неконтролируемая активность СКВ**:

- прогрессирующий волчаночный нефрит, резистентный к стандартной глюкокортикостероидной и цитостатической терапии;

https://t.me/medknigi

- поражение центральной нервной системы (кома, судороги, психоз);
- пневмонит;
- гематологический криз;
- катастрофический антифосфолипидный синдром;
- рецидивирующий артрит, полисерозит, эритема, поражение слизистых оболочек.

Схема назначения ритуксимаба (препарат мабтера) при системной красной волчанке: доза 375 мг/м^2 внутривенно капельно 1 раз в неделю 4 недели подряд или по 1000 мг с интервалом в 2 недели.

Ритуксимаб (мабтера) — выпускается в виде концентрата для внутривенных инфузий во флаконах по 100 мг.

Возможные *побочные эффекты*:

- в ответ на инфузию: лихорадка, ознобы, приливы, снижение артериального давления, крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, тошнота, рвота;
- тромбоцитопения, нейтропения, сердечная аритмия, стенокардия (эти побочные эффекты бывают редко).

Перед инфузией ритуксимаба рекомендуется дать парацетамол и антигистаминные препараты.

Лечение аминохинолиновыми соединениями

В настоящее время в ревматологии применяют только 2 препарата из группы 4-аминохинолиновых соединений: хлорохин (делагил, розохин) и гидроксихлорохин (плаквенил).

Подробно о механизме действия аминохинолиновых соединений см. в главе «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь подчеркнем многоплановость положительных терапевтических эффектов этих препаратов. Аминохинолиновые соединения обладают способностью подавлять аутоиммунные реакции (проникая в макрофаги, они увеличивают их цитоплазматический рН, что ведет к подавлению процессинга и презентации антигенов макрофагам); кроме того, для них характерны противовоспалительный (ингибирование фосфолипазы А2 и провоспалительных простагландинов, уменьшение высвобождения фибронектина макрофагами), иммуномодулирующий, фотопротективный, антиоксидантный, антимикробный и противомалярийный, антипролиферативный, антиагрегантный, гиполипидемический и гипогликемический эффекты.

После приема внутрь 4-аминохинолиновые соединения быстро абсорбируются в желудочно-кишечном тракте, пик концентрации их в крови наступает через 8 часов. Стабильный плазменный уровень аминохинолиновых соединений достигается через несколько недель, клинический эффект в связи с этим развивается медленно — от 14 дней до 2 месяцев. Наибольшие концентрации аминохинолиновых соединений создаются в почках, костном мозге, селезенке, легких, надпочечниках, печени, но самое высокое накопление отмечается в меланин-содержащих клетках кожи и сетчатки глаза. После прекращения лечения аминохинолиновые препараты выявляются в эпидермисе в течение 6–7 месяцев.

В значительном числе исследований показан положительный эффект аминохинолиновых соединений у больных системной красной волчанкой — главным образом, при поражениях кожи, артритах и серозитах и, конечно, при дискоидной красной волчанке.

У больных с минимальной или умеренной активностью воспалительного процесса при СКВ, наряду со снижением активности воспаления и уменьшением клинической симптоматики под влиянием аминохинолиновых соединений, отмечено также их кортикостероидсберегающее действие (Rudnicki R. D. и соавт., 1975). Прием аминохинолиновых соединений уменьшал частоту обострений системной красной волчанки и позволял снизить дозу глюкокортикостероидов (Rothfield N., 1988). На фоне применения гидроксихлорохина развитие гломерулонефрита встречается достоверно реже (наблюдение за больными Хопкинской когорты больных), что позволило сделать вывод о целесообразности применения аминохинолиновых соединений начиная с дебюта заболевания, без их отмены даже при наступлении ремиссии (Petri M. и соавт., 1995).

Очень важное практическое значение имеют результаты многофакторного анализа Pon-Estel G. J. и соавт. (2008) протективного действия аминохинолиновых соединений (гидроксихлорохина) в отношении развития гломерулонефрита почти у 600 больных СКВ: применение гидроксихлорохина снижало риск развития гломерулонефрита на 70 %, в связи с чем выдвинуто положение о необходимости назначения аминохинолиновых соединений в качестве рутинного метода лечения системной красной волчанки.

В многоцентровом исследовании LUMINA (608 больных СКВ, 61 летальный исход) показано протективное действие гидроксихлорохина на выживаемость больных (Alarcon G. S. и соавт., 2007). Риск летального исхода у больных СКВ, получавших гидроксихлорохин, оказался в несколько раз ниже по сравнению с другими схемами лечения.

Важно также отметить, что аминохинолиновые

https://t.me/medknigi

соединения проявляют защитное действие в отношении тромбозов у больных системной красной волчанкой и вторичным антифосфолипидным синдромом (Petri M. и соавт., 1994).

Аминохинолиновые соединения уменьшают также риск летальных исходов у больных системной красной волчанкой от кардиоваскулярных осложнений, обусловленных ранним развитием атеросклероза. Это положительное действие аминохинолиновых соединений обусловлено гипохолестеринемическим действием и способностью тормозить развитие атеросклеротического процесса. Имеются также данные о положительном влиянии аминохинолиновых соединений на минеральную плотность костной ткани у больных системной красной волчанкой (Mok C. и соавт., 2005; Laksminarauanan S. и соавт., 2001).

Согласно Национальному руководству России «Ревматология» (2008), гидроксихлорохин рекомендуется при поражениях кожи, суставов и конституциональных нарушениях (миалгии, артралгии, общая слабость). Указывается также, что гидроксихлорохин позволяет предотвратить развитие обострений системной красной волчанки, снижает уровень липидов в крови, уменьшает риск тромбоэмболических осложнений.

М. М. Иванова (2004) считает, что «аминохинолиновые соединения — это основное средство лечения системной красной волчанки без тяжелых висцеральных проявлений и в период снижения доз кортикостероидов и цитостатиков для поддержания полученной ремиссии». В последние 20 лет появились сведения о том, что аминохинолиновые препараты эффективны и при выраженной активности СКВ, проявляющейся гломерулонефритом, васкулитом, поражением центральной нервной системы (Л. В. Кондратьева, Т. М. Решетняк, 2008). Л. В. Козловская и соавт. (2010) проанализировали 95 клинических исследований и установили, что аминохинолиновые препараты снижали активность СКВ, увеличивали выживаемость больных, предупреждали необратимое поражение внутренних органов и развитие тромбозов. Установлена безопасность их применения при беременности. Гидроксихлорохин следует назначать большинству больных СКВ на длительный срок независимо от степени тяжести болезни.

В. А. Насонова рекомендует применять гидроксихлорохин (плаквенил) в первые 3–4 месяца в дозе 400 мг/сут (6,5 мк/кг), а затем в дозе 200 мг/сут. Указанные дозы хорошо переносятся, редко вызывают побочные эффекты.

Побочные эффекты аминохинолиновых соединений:

- сравнительное частые, но не тяжелые (боли в животе, тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея; головные боли; вестибулярные нарушения; возможны незначительные расстройства зрения);
- редкие, не тяжелые (нарушение пигментации кожи, ногтей, волос; кожные эритематозные сыпи, буллезные высыпания; фотосенсибилизация, эксфолиативный дерматит);
- редкие, но потенциально тяжелые (ретинопатия, психоз, судороги, цитопения, агранулоцитоз, миопатия, кардиомиопатия).

В ходе лечения аминохинолиновыми соединениями необходимо постоянное врачебное и самонаблюдение больного, чтобы вовремя диагностировать возможные побочные эффекты. Наиболее опасный побочный эффект — ретинопатия, в процессе лечения аминохинолиновыми соединениями необходимо не реже 1 раза в год проводить полное офтальмологическое обследование больного.

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

В. А. Насонова (2007) приводит следующие основные *показания* для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов при системной красной волчанке:

- купирование конституциональных и мышечно-скелетных проявлений (артралгии и артриты, миалгии, слабость, фибромиалгии, повышение температуры тела);
- купирование умеренно выраженного серозита.

Механизм действия нестероидных противовоспалительных препаратов, их побочные эффекты, предупреждение и лечение НПВП-гастропатии и энтеропатии подробно описаны в главе «Лечение ревматоидного артрита».

С точки зрения профилактики поражения желудочно-кишечного тракта при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами целесообразно использовать селективные ЦОГ-2 ингибиторы (мелоксикам 7,5–15 мг 1 раз в день; нимесулид 0,1 г 2 раза в день). В то же время нецелесообразно больным с системной красной волчанкой и вторичным антифосфолипидным синдромом применять высокоселективные ЦОГ-2 ингибиторы (коксибы), так как при этом возможно повышение агрегации тромбоцитов и увеличение риска кардиоваскулярных катастроф. В то же время В. А. Насонова указывает, что этот вопрос требует дальнейшего изучения.

https://t.me/medknigi

Интенсивная терапия, экстракорпоральные методы лечения, синхронная терапия

Интенсивная терапия системной красной волчанки — это применение сверхвысоких (ударных) доз глюкокортикостероидов и цитостатиков для подавления высокой активности иммунного воспаления, быстрейшего купирования тяжелых клинических проявлений и достижения ремиссии. В настоящее время ее часто включают в комплексную терапию СКВ.

Основные *показания к интенсивной терапии* при системной красной волчанке (М. М. Иванова, 2004):

- активный волчаночный нефрит (особенно с нефротическим синдромом, артериальной гипертензией, с быстро прогрессирующим течением и быстрым повышением уровня креатинина в сыворотке крови);
- острое тяжелое поражение центральной нервной системы (менингоэнцефалит, энцефаломиелополирадикулоневрит, поперечный миелит);
- гемолитический криз, выраженная тромбоцитопения;
- язвенно-некротический кожный васкулит;
- легочный васкулит;
- высокая активность болезни, резистентная к предшествующей, считающейся ранее адекватной, терапии.

Конечно, к этим показаниям следует добавить катастрофический антифосфолипидный синдром.

По мнению С. К. Соловьева (2001), классическая трехдневная пульс-терапия метилпреднизолоном (см. далее) у больных системной красной волчанкой должна применяться незамедлительно при любом обострении заболевания, а также у впервые выявленных больных с высокой степенью активности.

Методики интенсивной терапии

Классическая пульс-терапия метилпреднизолоном

Классическая пульс-терапия предполагает внутривенное капельное введение метилпреднизолона или солумедрола 1 раз в день в течение 3 дней в дозе 15–20 мг/кг массы тела больного (или 1000 мг/м^2 поверхности тела) на 1 введение (чаще всего вводят 1000 мг в 1 инфузию, всего за 3 раза 3000 мг). Метилпреднизолон растворяется в 100–250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы и вводится в течение 30–35 минут.

Очень важно соблюдать указанную скорость введения. При более медленном введении снижается иммуносупрессивная активность метилпреднизолона и, следовательно, его клиническая эффективность. Более быстрое введение может осложниться острой сердечной недостаточностью. В случае применения пульс-терапии у больных СКВ с наличием тромбозов (например, при катастрофическом антифосфолипидном синдроме, ДВС-синдроме) в капельницу можно добавить гепарин.

Возможные осложнения пульс-терапии метилпреднизолоном:

- задержка жидкости;
- нарушение сердечного ритма;
- развитие острой сердечной недостаточности;
- внезапная смерть (вследствие жизнеугрожающих желудочковых аритмий) — редкое осложнение (единичные случаи);
- острая язва желудка;
- острый психоз;
- гиперемия лица;
- эмоциональное возбуждение;
- бессонница;
- артрит крупных суставов (развивается редко, через несколько часов после инфузии);
- артериальная гипотензия.

Необходимо отметить, что побочные явления пульс-терапии метилпреднизолоном все же бывают редко, ограничиваются обычно тахикардией и покраснением кожи лица.

Тахикардию можно купировать приемом β-адреноблокаторов (если нет противопоказаний).

При развитии артериальной гипотензии с клиническими проявлениями (слабость, головокружение, тошнота, нарушение зрения) С. С. Соловьев (2001) советует применять дексаметазон внутривенно в дозе 16 мг.

При возбуждении, бессоннице применяют седативные средства, артриты купируются приемом диклофенака натрия (вольтарена).

Пульс-терапия метилпреднизолоном не рекомендуется при ишемической болезни сердца (особенно выраженной), при сердечной недостаточности и неконтролируемой артериальной гипертензии.

Для уменьшения риска кардиальных осложнений запрещается сочетание пульс-терапии с лазиксом.

Программная пульс-терапия метилпреднизолоном

Программная пульс-терапия метилпреднизолоном предполагает ежемесячное внутривенное капельное введение 1000 мг метилпреднизолона в

https://t.me/medknigi

течение 6–12 мес. Разведение метилпреднизолона для инфузии и скорость его вливания такие же, как при классической пульс-терапии метилпреднизолоном.

Существует мнение, что программная пульс-терапия метилпреднизолоном повышает эффективность глюкокортикостероидной терапии системной красной волчанки.

Комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом

Комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом предполагает внутривенное капельное введение 1000 мг преднизолона ежедневно в течение 3 дней подряд с добавлением циклофосфана (циклофосфамида) во 2-й день в дозе 15–20 мг/кг массы тела больного или 1000 мг/м^2 поверхности тела (обычно 1000 мг). С. С. Соловьев (2001) указывает, что циклофосфамид разводят в одном флаконе с метилпреднизолоном в изотоническом растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы и вводят внутривенно капельно в течение 35–45 минут. М. М. Иванова (2004) пишет, что препараты вводят последовательно.

Для уменьшения токсического действия циклофосфамида больному в день введения рекомендуется выпивать 2,0–2,5 л жидкости.

Программная комбинированная внутривенная терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом

При программной комбинированной внутривенной терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом ежемесячно внутривенно капельно вводят 1000 мг метилпреднизолона, разведение препарата и скорость введения такие же, как в методике классической пульс-терапии. Для усиления воздействия на иммунопатологические процессы дополнительно вводится внутривенно 1000 мг циклофосфамида одновременно с метилпреднизолоном. Указанные комбинированные инфузии метилпреднизолона и циклофосфамида проводят ежемесячно в течение 1–1,5 лет.

Программная пульс-терапия циклофосфамидом

При программной пульс-терапии циклофосфамидом внутривенная капельная инфузия циклофосфамида в дозе 1,0 г/м^2 поверхности тела (чаще 1 г) производится ежемесячно первый год и 1 раз в 2–3 месяца в последующем. Иногда программное введение циклофосфамида производится в течение 1,5–2 лет.

Большей частью этот метод лечения применяется при тяжелом быстро прогрессирующем гломерулонефрите, часто циклофосфамид сочетают с введением 1000 мг метилпреднизолона (см. выше).

Экстракорпоральные методы лечения

Плазмаферез

Плазмаферез — метод эфферентной экстракорпоральной терапии, направленной на освобождение организма от токсичных продуктов метаболизма, циркулирующих иммунных комплексов, патологических антител путем удаления плазмы. Плазмаферез заключается в разделении крови больного на клеточные элементы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и плазму с последующим возвратом клеточных элементов в кровь пациента и заменой удаленной плазмы альбумином или свежезамороженной плазмой.

Основной механизм действия плазмафереза при системной красной волчанке — непосредственное удаление из крови антител к ДНК, циркулирующих иммунных комплексов, криглобулинов, провоспалительных цитокинов, деблокирование ретикулоэндотелиальной системы, нормализация работы иммунной системы, дезинтоксикация.

Основные показания для плазмафереза при СКВ: быстропрогрессирующий гломерулонефрит; геморрагический альвеолит, тяжелое поражение центральной нервной системы; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; катастрофический антифосфолипидный синдром; криоглобулинемия.

Плазмаферез при быстропрогрессирующем гломерулонефрите

Плазмаферез при быстропрогрессирующем гломерулонефрите проводится при резистентности к стандартной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками, а также при наличии криоглобулинемии. Плазмаферез добавляют к лекарственной терапии. В зависимости от клинико-лабораторной картины и состояния больного назначают от 3 до 5 сеансов плазмафереза с интервалом между процедурами 2–3 суток, в некоторых случаях плазмаферез проводят в течение 3 недель. После каждой процедуры плазмафереза назначают ин-

фузию циклофосфамида по 5 мг/кг массы тела и метилпреднизолона в дозе 15–20 мг/кг массы тела для профилактики развития синдрома рикошета. Суть этого синдрома заключается в следующем. Быстрое удаление из циркуляции аутоантител с помощью плазмафереза приводит к пролиферации В-лимфоцитов и гиперпродукции иммуноглобулинов (антител) с клиническим ухудшением состояния больного. Для предупреждения феномена рикошета вводят внутривенно ударные дозы циклофосфамида и метилпреднизолона, что позволяет ингибировать молодые клоны лимфоцитов на стадии пролиферации и, следовательно, предупредить гиперпродукцию аутоантител и возможное клиническое ухудшение состояния больного.

Однако надо отметить, что в последних научных обзорах, посвященных лечению волчаночных нефритов, плазмаферез не включается в схемы лечения, так как не изучено его влияние на выживаемость больных.

Плазмаферез при геморрагическом альвеолите

Геморрагический альвеолит — тяжелое осложнение системной красной волчанки, развивается на фоне высокой активности и других проявлений заболевания. Главными симптомами геморрагического альвеолита являются выраженная одышка, гипоксия, цианоз, кровохаркание (иногда настоящее легочное кровотечение), резкое снижение гемоглобина в анализах периферической крови, диффузные инфильтративные изменения легких на рентгенограммах. Летальность колеблется от 50 до 60 %.

В настоящее время наиболее эффективной методикой лечения геморрагического альвеолита считается синхронизированное применение плазмафереза с пульс-терапией метилпреднизолоном, циклофосфамидом и внутривенным введением иммуноглобулина (методы описаны выше). Сеансы плазмафереза проводят ежедневно или через день, вплоть до купирования легочных геморрагий. Удаленную плазму больного замещают только свежезамороженной плазмой. Циклофосфамид назначается внутривенно капельно 1 раз в неделю по 500–1000 мг (суммарно не более 3 г), метилпреднизолон — ежедневно внутривенно капельно в дозе 500–1000 мг (согласно национальному российскому руководству «Ревматология», 2008).

Плазмаферез при поражении центральной нервной системы

Поражение центральной нервной системы — тяжелое и прогностически неблагоприятное осложнение СКВ. С. К. Соловьев и соавт. (2001) указывают, что при наличии возможностей и отсутствии противопоказаний синхронное назначение плазмафереза, циклофосфамида и метилпреднизолона является обязательным при развитии мозговой комы, поперечном миелите, судорожном синдроме (при геморрагическом инсульте плазмаферез противопоказан). Плазмаферез производится ежедневно или через день вплоть до купирования угрожающей ситуации (обычно около 5–7 процедур). После каждого сеанса плазмафереза вводится от 500 до 1000 мг метилпреднизолона (внутривенно капельно) и циклофосфамид по 250–500 мг (внутривенно капельно, суммарно не более 3,0 г). В дальнейшем показан плазмаферез 1 раз в 2–3 месяца синхронно с внутривенным капельным введением 1000 мг метилпреднизолона и 1000 мг циклофосфамида.

При прогрессирующей нейропатии проводится 3 процедуры плазмафереза с интервалами 2–3 дня синхронно с введением внутривенно капельно 1000 мг метилпреднизолона после каждой процедуры и 1000 мг циклофосфамида после 3-й процедуры. Далее 1 сеанс плазмафереза синхронно с внутривенной инфузией 1000 мг метилпреднизолона и 1000 мг циклофосфамида проводится ежемесячно в течение 4–6 месяцев.

Плазмаферез при тромботической тромбоцитопенической пурпуре

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура осложняет течение системной красной волчанки у 2–3 % больных и является угрожающим жизни состоянием. Ее можно рассматривать как тяжело протекающий ДВС-синдром. Для тромботической тромбоцитопенической пурпуры характерны резкое усиление агрегации тромбоцитов, множественное образование тромбов в мелких артериях, артериолах, вторичный гемолиз (неиммунного генеза), тромбоцитопения потребления. Клинически тромботическая тромбоцитопеническая пурпура проявляется повышением температуры тела, анемией (проба Кумбса отрицательная), тромбоцитопенией, симптоматикой гломерулонефрита, артериальной гипертензией, синяками и петехиями на коже, неврологическими расстройствами ишемического генеза вплоть до развития инсульта.

Механизм развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры у больных СКВ неясен, возможно, имеет значение появление антифосфолипидных антител или антител, блокирующих фермент, разрушающий фактор Виллебрандта.

В настоящее время основой лечения тромботи-

https://t.me/medknigi

ческой тромбоцитопенической пурпуры является комбинация плазмафереза (с удалением более 1500 мл плазмы с заменой ее в таком же объеме свежезамороженной плазмой) с внутривенными инфузиями иммуноглобулина, циклофосфамида и метилпреднизолона.

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) рекомендуется начинать лечение с интенсивного плазмафереза (до 5 сеансов) с замещением свежезамороженной плазмой и последующими внутривенными инфузиями циклофосфамида (по 750—1000 мг/м^2 поверхности тела), метилпреднизолона (15—20 мг/кг массы тела) и иммуноглобулина (по 0,5—1 г/кг массы тела).

Плазмаферез при катастрофическом антифосфолипидном синдроме

Катастрофический антифосфолипидный синдром может осложнить течение системной красной волчанки, является жизнеугрожающим состоянием. Подробно клинику, диагностику, лечение катастрофического антифосфолипидного синдрома см. в главе «Лечение антифосфолипидного синдрома». Здесь лишь еще раз подчеркнем, что основными компонентами лечения являются прямые антикоагулянты (гепарин), глюкокортикостероиды, циклофосфамид, внутривенное введение иммуноглобулина, повторные сеансы плазмафереза (ежедневно или через день с обязательным замещением удаленной плазмы свежезамороженной плазмой).

В последние годы появились сообщения об увеличении эффективности терапии катастрофического антифосфолипидного синдрома при комбинации плазмафереза с применением ритуксимаба (см. главу «Лечение ревматоидного артрита»).

Гемосорбция в лечении больных системной красной волчанкой

Гемосорбция — экстракорпоральный метод очищения крови путем пропускания ее через колонку с гранулами активированного угля. Метод обладает иммунокорригирующим действием, а также повышает чувствительность клеток крови и тканей к действию глюкокортикоидов.

Показания к гемосорбции при СКВ:

- сохраняющаяся активность СКВ, несмотря на большие дозы глюкокортикостероидов и цитостатиков;
- активный люпус-нефрит;
- упорный суставной синдром;
- васкулиты кожи с изъязвлениями;
- невозможность увеличения дозы глюкокортикоидов из-за развившихся осложнений.

М. М. Иванова (1985), учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость гемосорбции, рекомендует проводить ее на ранней стадии болезни для более активного воздействия на иммунопатологическую реактивность. На курс лечения рекомендуется от 3 до 5 процедур гемосорбции, проводимых еженедельно. Гемосорбцию проводят на фоне приема глюкокортикоидов и цитостатиков.

В настоящее время гемосорбция в лечении системной красной волчанки применяется редко, предпочтение отдается плазмаферезу. Однако гемосорбция легче переносится больными.

Синхронная программная интенсивная терапия

Синхронная программная интенсивная терапия — наиболее активный метод интенсивного лечения системной красной волчанки, в основе которого лежит курс плазмафереза (3—6 процедур) с последующей комбинированной пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфамидом. Последовательное (синхронное) применение процедур плазмафереза и пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом считается в настоящее время наиболее активной, агрессивной патогенетической терапией СКВ.

Как указывает М. М. Иванова (2004), обычно при синхронной терапии сразу после первой процедуры плазмафереза последовательно внутривенно капельно вводят 1000 мг метилпреднизолона и 1000 мг циклофосфамида, а после повторных сеансов плазмафереза при курсовом лечении вводят внутривенно капельно только метилпреднизолон в дозе 500—1000 мг. Синхронная терапия может проводиться длительно, в течение нескольких месяцев.

Синхронизированная терапия применяется для лечения наиболее тяжелых больных системной красной волчанкой.

В Институте ревматологии РАМН было показано, что синхронная программная интенсивная терапия у больных с тяжелым течением волчаночного нефрита позволяет увеличить 10-летнюю выживаемость до 75 % по сравнению с 40 % при применении стандартной пульс-терапии (С. К. Соловьев, 2004).

Синхронизированная интенсивная терапия применяется также для лечения геморрагического альвеолита, тяжелого поражения центральной нервной системы (см. раздел «Плазмаферез» в этой главе), при генерализованном васкулите, проте-

https://t.me/medknigi

кающем с поражением кожи, слизистой оболочки полости рта (афтозный стоматит), капилляритами, ливедо, синдромом Рейно и поражением почек и центральной нервной системы. Генерализованный васкулит с поражением кожи и внутренних органов часто наблюдается у больных красной волчанкой с криоглобулинемией и может протекать очень тяжело, агрессивно и даже молниеносно.

По мнению С. К. Соловьева и соавт. (2001), для лечения генерализованного васкулита требуется проведение синхронной интенсивной терапии следующим образом:

- на первом этапе в течение недели проводят три процедуры плазмафереза (эффективно использование двойной фильтрации плазмы или криофильтрации) синхронно с введением внутривенно капельно 1 г метилпреднизолона (после каждой процедуры) и 1 г циклофосфамида (после 3-й процедуры);
- на втором этапе — 1 процедура плазмафереза ежемесячно с синхронным внутривенным капельным введением 1 г метилпреднизолона и 1 г циклофосфамида. Лечение проводится ежемесячно в течение 6—12 мес.

Дифференцированная терапия системной красной волчанки

Лечение волчаночного гломерулонефрита

Волчаночный гломерулонефрит (люпус-нефрит) — одно из самых тяжелых проявлений системной красной волчанки, встречается у 50—80 % больных (Austin H. и соавт., 1994). Волчаночный нефрит имеет неблагоприятный жизненный прогноз. Поражение почек у 30 % больных определяется уже в начале заболевания, однако разной степени выраженности симптоматика гломерулонефрита может развиться на любом этапе болезни. Выраженность люпус-нефрита колеблется от нетяжелых форм с изолированной протеинурией до тяжелейшего быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

Для оптимального лечения волчаночного гломерулонефрита необходимо знать морфологический вариант гломерулонефрита, чему способствует анализ биоптата почки.

В 2004 г. Международным обществом нефрологов ISN (International Society of Nephrology) была принята морфологическая классификация волчаночного гломерулонефрита, согласно которой выделяют 6 классов заболевания.

Класс I (минимальный мезангиальный волчаночный гломерулонефрит) — при световой микроскопии биоптата клубочки выглядят абсолютно нормальными, но иммунофлюоресцентная микроскопия выявляет иммунные комплексы в мезангии.

Класс II (мезангиально-пролиферативный волчаночный гломерулонефрит) — при световой микроскопии выявляется мезангиальная гиперклеточность (мезангиальная пролиферация) разной степени выраженности или расширение мезангиального матрикса.

Класс I и II волчаночного гломерулонефрита считаются легкими, мягкими формами гломерулонефрита и не нуждаются в специфическом лечении, можно ограничиться ингибиторами АПФ (антипротеинурический эффект), но при нарастании протеинурии требуется активное лечение.

Класс III — (очаговый пролиферативный волчаночный гломерулонефрит) — при световой микроскопии менее чем в 50 % клубочков выявляется активный или неактивный сегментарный (поражение менее 50 % сосудистого пучка), или глобальный (вовлечение более 50 % сосудистого пучка) эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит, также с вовлечением мезангия.

Класс IV (диффузный пролиферативный волчаночный гломерулонефрит) — при световой микроскопии более 50 % клубочков имеют сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит, включая некротизирующие изменения и вовлечение мезангия. При этой форме обычно выявляются субэндотелиальные депозиты.

Класс V (мембранозый волчаночный гломерулонефрит) — характеризуется наличием субэпителиальных иммунных депозитов (сегментарных или глобальных), выявляемых иммунофлюоресцентной или электронной микроскопией, и значительным утолщением капиллярной стенки клубочков.

Иногда встречаются комбинации признаков пролиферативного (класса III или IV) и мембранозного (класс V) волчаночного нефрита. Такие формы обозначаются как комбинированные формы волчаночного гломерулонефрита с указанием комбинирующихся классов.

Класс VI — (склерозирующий волчаночный гломерулонефрит), при котором более 90 % клубочков полностью склерозированы.

Представляет также интерес *клиническая классификация волчаночного гломерулонефрита* И. Е. Тареевой (1976):

I. Активный нефрит

- быстро прогрессирующий
- медленно прогрессирующий
 а) с нефротическим синдромом
 б) с выраженным мочевым синдромом

https://t.me/medknigi

Таблица 82.6. Критерии ответа на лечение в фазе индукции и поддерживающего лечения волчаночного *нефрита*

Индукционная терапия

Ремиссия или ответ на лечение

- Снижение протеинурии до < 1 г/сут с нормальным уровнем сывороточного альбумина, неактивным мочевым осадком и улучшившейся или стабильной функцией почек

Частичная ремиссия или частичный ответ на лечение

- Существенное снижение уровня протеинурии (например, у пациентов с НС снижение протеинурии на 50% и более до уровня ниже 3 г/сут; у пациентов без НС, но удовлетворяющих критериям ремиссии или ответа на лечение, снижение до 1 г/сут и менее) при улучшившейся или стабильной функции почек

Отсутствие ответа на лечение

- Персистирующая протеинурия 3 г/сут и выше или любой уровень протеинурии при альбумине сыворотки менее 3 г/дл или прогрессирующем ухудшении функции почек (например, воспроизводимым увеличением уровня креатинина более 33%, или более чем на 0,3 мг/дл от исходного) после первых 6-12 мес. лечения

Поддерживающее лечение (у больных, достигших ремиссии или ответа на лечение)

Рецидив или обострение

- Протеинурическое: увеличение протеинурии свыше 2 или 0,5 г/сут, но при уровне сывороточного альбумина менее 3,5 г/дл (у больных с частичным ответом и протеинурией, сохранявшейся в пределах нефротического уровня – увеличение суточной протеинурии на 50% и более)
- Нефритическое: небольшое (активный мочевой осадок с дисморфными эритроцитами и эритроцитарными цилиндрами), умеренное (активный мочевой осадок с протеинурией 1 г/сут и более) или тяжелое (активный мочевой осадок с воспроизводимым 30% увеличением уровня сывороточного креатинина в течение первых 6 мес.)

Примечание: НС – нефротический синдром.

II. Неактивный нефрит с минимальным мочевым синдромом или субклинической протеинурией.

В лечении волчаночного гломерулонефрита, конечно, основную роль играет иммуносупрессивная терапия. Неиммунные методы лечения также важны, они способствуют поддержанию ремиссии, тормозят прогрессирование гломерулонефрита. К неиммунным методам лечения относятся лечебное питание (диета с ограничением соли при наличии артериальной гипертензии и отеков, с ограничением белка — при развитии хронической почечной недостаточности), гипотензивная терапия при наличии артериальной гипертензии (в первую очередь следует принимать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II; необходимо достигать уровня артериального давления не более 110/70 мм рт. ст.); гиполипидемическая терапия (при наличии дислипидемии проводится лечение статинами); целесообразно применение препаратов омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (они могут уменьшать выраженность иммуновоспалительного процесса в почках).

Иммуносупрессивная терапия является основой лечения волчаночного нефрита. Используются следующие иммунодепрессантные препараты: глюкокортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин. В последние годы в лечении гломерулонефрита при системной красной волчанке стали применять ритуксимаб — рекомбинантные химерные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам лимфоцитов CD20. Ритуксимаб подавляет активность В-лимфоцитов, ингибирует их клеточную пролиферацию и стимулирует апоптоз. В итоге ритуксимаб подавляет аутоиммунные процессы и способствует подавлению иммуновоспалительного процесса в почках.

Иммуносупрессивные препараты, названные для лечения волчаночного нефрита, охарактеризованы выше, о ритуксимабе — см. подробно в главе «Лечение ревматоидного артрита».

В лечении волчаночного гломерулонефрита выделяют 2 этапа: индукционная терапия и поддерживающая терапия.

Цель *индукционной терапии* — с помощью иммуносупрессивных препаратов остановить (купировать) иммуновоспалительный процесс в почках, восстановить почечную функцию, индуцировать ремиссию. Индукционная терапия продолжается около 3–6 месяцев.

Цель *поддерживающей терапии* — закрепление и сохранение (поддержание) ремиссии, предупреждение обострения волчаночного гломерулонефрита путем применения иммуносупрессивных препаратов, как правило, в меньших дозах.

В **табл. 82.6** представлены критерии ответа на лечение в фазе индукции и поддерживающего

Таблица 82.7. Критерии мягкого, умеренно тяжелого и тяжелого волчаночного нефрита

Очаговый пролиферативный нефрит (класс III) и диффузный пролиферативный волчаночный нефрит (класс IV)

Мягкая форма

- Фокальный пролиферативный нефрит (класс III) без неблагоприятных морфологических признаков, таких как полулуния, фибриноидный некроз или выраженный склероз (например, индекс склероза >3), или неблагоприятных клинических признаков (нормальная функция почек, протеинурия менее 3 г/сут)

Умеренно тяжелая форма

- Мягкая болезнь (см. выше) невысокой активности с частичной ремиссией или отсутствием таковой после начальной индукционной терапии, или отсроченной (замедленной) ремиссией (>6 мес.), или
- Фокальный пролиферативный нефрит с неблагоприятными морфологическими признаками, или повторное (стойкое) увеличение уровня сывороточного креатинина по меньшей мере на 30%, или
- Диффузный пролиферативный нефрит (класс IV) без неблагоприятных прогностических признаков

Тяжелая форма

- Умеренно тяжелый нефрит (см. выше) умеренной активности, не дающий ремиссии после 6-12 мес. терапии, или
- Пролиферативный нефрит (очаговый или диффузный) с нарушением функции почек и фибриноидным некрозом и полулуниями более чем в 25% клубочков, или
- Смешанный мембранозный и пролиферативный нефрит, или
- Пролиферативный нефрит с выраженными склеротическими изменениями в изолированном виде или в комбинации с высокой активностью (например, индекс склероза >4 или индекс склероза >3, а индекс активности >10), или
- Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (удвоение сывороточного уровня креатинина в течение 2-3 мес.)

Мембранозная нефропатия (класс V)

Мягкая форма

- Протеинурия менее 3 г/сут с нормальной функцией почек

Умеренно тяжелая форма

- Протеинурия нефротического уровня с нормальной функцией почек

Тяжелая форма

- Протеинурия нефротического уровня в комбинации с нарушением функции почек (увеличение уровня сывороточного креатинина по меньшей мере на 30%)

Примечание: мягкая форма соответствует легкой форме, умеренно тяжелая форма соответствует средней степени тяжести.

лечения волчаночного гломерулонефрита (Е. М. Шилов, 2006).

Лечение волчаночного гломерулонефрита проводится обязательно с учетом степени тяжести. В **табл. 82.7** представлены степени тяжести волчаночного нефрита (Е. М. Шилов, 2006).

Schwartz M. и соавт. (2002) указывают, что особое значение для больных СКВ с III и IV типами гломерулонефрита имеют индексы активности и хронизации, прогностически значимые для назначения адекватной терапии. Низкий индекс хронизации не влияет на исход болезни (Lewis E и соавт., 2001).

Подсчет индекса активности в баллах (0–24) осуществляется по 3-балльной системе оценки выраженности следующих изменений (Chan TM, 2005):

- пролиферации мезангиальных клеток (0–3+);
- инфильтрации лейкоцитами (0–3+);
- гиалиновых тромбов (депозитов) (0–3+);
- фибриноидного некроза и кариорексиса (0–3+) × 2;
- клеточных полулуний (0–3+);
- интерстициальных инфильтратов (0–3+).

Наличие кариорексиса и / или клеточных полулуний оценивается как выраженные изменения и их баллы удваиваются.

Баллы определяются в соответствии с процентом поражения тканевых структур при наличии признака:

- 1 балл: минимальные изменения или поражение менее 25 % клубочков;
- 2 балла: умеренные изменения или поражение 25–50 % клубочков;
- 3 балла: выраженные изменения или поражение более 50 % клубочков.

Определение индекса хронизации также проводится по 3-балльной системе на основании оценки выраженности следующих признаков:

- гломерулосклероза (0–3+);

https://t.me/medknigi

Таблица 82.8. Рекомендуемые схемы терапии волчаночного нефрита

Индукционная терапия	**Поддерживающая терапия**
Пролиферативный волчаночный нефрит (легкая форма)	
- ГК 0,5-1 мг/кг в сутки в течение 4-6 нед. в виде монотерапии с последующим снижением до 0,125 мг/кг в сутки в течение 3 мес., или -ГК 0,5-1 мг/кг в сутки + азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг в сутки - При отсутствии эффекта в течение 3 мес. – более интенсивные схемы	- ГК 0,125 мг/кг в сутки в виде монотерапии, или - ГК 0,125 мг/кг в сутки + азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг в сутки
Пролиферативный волчаночный нефрит (умеренная тяжесть)	
- ГК в дозе 0,5 мг/кг в сутки + микофенолата мофетил (2 г/сут), или - ГК 0,5 мг/кг в сутки + азатиоприн, или - Циклофосфамид в/в ежемесячно (7 введений по 500-1000 мг/м2, в виде монотерапии или в комбинации с 1000 мг метилпреднизолона в/в) + ГК (0,5-1 мг/кг в сутки) внутрь, или - Циклофосфамид в/в 1 раз в 2 нед. (6 введений по 500 мг (суммарно 3 г) + метилпреднизолон 500-1000 в/в) + ГК 0,5 мг/кг/сут внутрь	- Микофенолата мофетил 1,5-1 г/сут + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки, или - Азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг в сутки + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки, или - Циклофосфамид в/в ежеквартально 500-1000 мг/м^2 в сочетании + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки
Пролиферативный волчаночный нефрит (тяжелая форма)	
- ГК 1 мг/кг в сутки + ежемесячное введение циклофосфамида 500-1000 мг/м2 + 1000 мг метилпреднизолона (в течение 6-12 мес.), или - ГК 1 мг/кг в сутки + микофенолата мофетил 2-3 г/сут, или - ГК 1 мг/кг в сутки + ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в капельно 1 раз в неделю (4 введения)	- Циклофосфамид ежеквартально 500-100 мг/м^2 в течение года + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки, или - Микофенолата мофетил 2 г/сут + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки, или - Азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки) + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки
Мембранозный нефрит (легкая форма)	
- ГК 0,5-1 мг/кг/сут, или - ГК 0,5-1 мг/кг/сут + азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки)	- ГК 0,125 мг/кг в сутки в виде монотерапии, или - ГК 0,125 мг/кг в сутки + азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки)
Мембранозный нефрит (умеренная и тяжелая формы)	
- Циклофосфамид внутривенно 1 раз в 2 нед. (№ 6) в виде монотерапии + ГК внутрь, или - ГК 0,5-1 мг/кг в сутки + циклоспорин (3-5 мг/кг в сутки), или - ГК 0,5-1 мг/кг в сутки + азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки), или - ГК 0,5-1 мг/кг/сут + микофенолата мофетил 1,5-2 г/сут	- ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки в виде монотерапии, или - ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки + азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки)

Примечание: ГК – глюкокортикостероиды.

- фиброзных полулуний (0–3+);
- атрофии канальцевого эпителия (0–3+);
- интерстициального фиброза и склероза (0–3+).

10-летняя выживаемость составляет 60 % при индексе активности ⩾ 12 баллов; если число баллов меньше 12, она возрастает до 80 %. Более четкие различия установлены при анализе индекса хронизации и 10-летней выживаемости больных — при 4 и более баллах она составляет 32 %, при 2–3 баллах — 68 %, а при 1 балле и менее — 100 %.

Н. Г. Клюквина, Е. Л. Насонов (2008) рекомендуют следующие *схемы дифференцированного лечения гломерулонефрита* (**табл. 82.8**).

В **табл. 82.9** представлены *схемы лечения обострения волчаночного гломерулонефрита* (Г. Г. Клюквина и Е. Л. Насонова, 2008).

При отсутствии возможности верификации морфологического варианта волчаночного гло-

https://t.me/medknigi

Таблица 82.9. Рекомендуемые схемы при обострении волчаночного нефрита

Обострение	Основная схема	Альтернативная схема
Нефритическое		
Легкое: активный мочевой осадок, протеинурия <2 г/сут, нормальный уровень сывороточного креатинина *Умеренное:* активный мочевой осадок, протеинурия >2 г/сут, нормальный уровень сывороточного креатинина	Высокие дозы глюкокортикоидов внутрь (при отсутствии достижения ремиссии в течение 8 недель – переход на более активные схемы)	Глюкокортикоиды + ММФ Глюкокортикоиды + АЗА
Тяжелое: активный мочевой осадок, протеинурия >2 г/сут, увеличение уровней сывороточного креатинина на 30% и более менее чем за 6 мес.	Ежемесячное введение метилпреднизолона и циклофосфамида + высокие дозы глюкокортикоидов внутрь	Глюкокортикоиды + ММФ Глюкокортикоиды + ритуксимаб Глюкокортикоиды + АЗА
Протеинурическое		
Тяжелое (протеинурия >3 г/сут)	Высокие дозы глюкокортикоидов	Глюкокортикоиды + ММФ Глюкокортикоиды + АЗА Глюкокортикоиды + циклофосфамид в/в один раз в 2 недели (3 г)
Умеренное (протеинурия <3 г/сут)	Средние дозы глюкокортикоидов	Глюкокортикоиды + АЗА Глюкокортикоиды + циклоспорин А

Примечание: ММФ – микофенолата мофетил, АЗА – азатиоприн.

мерулонефрита (то есть при невозможности выполнить биопсию почки) можно проводить лечение в соответствии с вышеприведенной классификацией волчаночного гломерулонефрита И. Е. Тареевой (1976) и нижеприведенными рекомендациями.

Лечение быстропрогрессирующего гломерулонефрита

Лечение быстропрогрессирующего гломерулонефрита (морфологически — диффузный волчаночный гломерулонефрит или тяжелый очаговый гломерулонефрит, т. е. класс III или IV по морфологической классификации) проводится следующим образом:

- методом выбора является пульс-терапия циклофосфамидом. Его вводят внутривенно капельно в дозе 15–20 мг/кг массы тела с поправкой на концентрацию креатинина в сыворотке крови и скорость клубочковой фильтрации (при концентрации креатинина в сыворотке крови > 350 мкмоль/л и скорости клубочковой фильтрации < 50 мл/мин доза циклофосфамида уменьшается в 2 раза) с интервалом 3–4 недели в сочетании с терапией глюкокортикоидами. Пульс-терапию циклофосфамидом проводят ежемесячно в течение 6–7 месяцев (1 раз в месяц), а в последующем — в зависимости от клинико-лабораторных показателей. После достижения неполной ремиссии (уменьшение, но не полное исчезновение протеинурии, микрогематурии, исчезновение нефротического синдрома, значительное уменьшение, а иногда нормализация креатинина сыворотки крови) доза циклофосфамида может быть уменьшена (тем более, если имеется тенденция к снижению количества лейкоцитов в крови) и интервалы между введением циклофосфамида внутривенно могут быть увеличены (введение можно производить через 2 мес., затем — через 3 мес.) с последующей полной отменой после 7 или более пульсов. Невозможно назвать точно сроки длительности пульс-терапии циклофосфамидом, все определяется клинико-лабораторными особенностями заболевания, тяжестью и динамикой поражения почек;
- первый сеанс пульс-терапии циклофосфамидом следует сочетать с пульс-терапией метилпреднизолоном (внутривенно капельно вводят 1,0 г метилпреднизолона 1 раз в день в течение 3 дней) одновременно с назначением преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг/сут;
- при необходимости быстрого снижения принимаемой внутрь дозы преднизолона (в связи с побочными эффектами) и сохраняющейся высокой активности волчаночного нефрита можно повторить пульс-терапию метилпред-

https://t.me/medknigi

низолоном, после чего удается снизить дозу преднизолона, получаемого внутрь;

- при отсутствии осложнений глюкокортикостероидной терапии следует принимать преднизолон внутрь в течение 6–8 недель в суточной дозе 1 мг/кг/сут с постепенным ее снижением к 6 мес. до 20–30 мг/сут и в последующие 6 мес. — до поддерживающей дозы 5–10 мг/сут, которую следует принимать в течение 2–3, иногда 5 лет, а иногда пожизненно.

 При выполнении изложенных лечебных рекомендаций полная клинико-лабораторная ремиссия наступает через 1,5–2 года;
- Л. В. Козловская и Е. М. Шилов (2009) считают, что при быстром прогрессировании почечной недостаточности можно проводить плазмаферез (3 раза в неделю в течение 1–3 недель или 1 раз в 2–3 недели, всего 6–8 сеансов) с удалением плазмы в объеме 15–20 мл/кг и заменой ее в полном объеме свежезамороженной плазмой. Однако, как уже говорилось выше, единого мнения о необходимости проведения плазмафереза при волчаночном гломерулонефрите нет;
- при нарастании почечной недостаточности и необходимости гемодиализа его можно проводить на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии;
- при развитии ДВС-синдрома показаны инфузии свежезамороженной плазмы, сеансы плазмафереза, применение гепарина, ингибиторов фибринолиза (см. главу «Лечение ДВС-синдрома»);
- обязательна коррекция артериальной гипертензии. Гипотензивные препараты назначают с учетом функции почек. После нормализации уровня креатинина сыворотки крови или при незначительном его повышении можно возобновить лечение ингибиторами АПФ, но преимущественно препаратами с печеночной элиминацией (трандалаприл, спираприл), не противопоказаны недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), β-адреноблокаторы, петлевые диуретики (лазикс, фуросемид, торасемид).

Лечение медленнопрогрессирующего гломерулонефрита

Медленнопрогрессирующий гломерулонефрит является вариантом активного нефрита и, как было указано выше, может протекать с нефротическим синдромом или с выраженным мочевым синдромом, причем возможен любой морфологический вариант.

Медленнопрогрессирующий гломерулонефрит с нефротическим синдромом соответствует обычно диффузному или очаговому пролиферативному гломерулонефриту (класс III или IV) или мембранозному (класс V) и проявляется нефротическим синдромом (выраженные отеки, протеинурия > 3,0 г в сутки, микрогематурия, гипопротеинемия, гиперхолестеринемия, часто артериальная гипертензия).

Медленнопрогрессирующий гломерулонефрит с выраженным мочевым синдромом может иметь морфологическую основу одинаково часто в виде пролиферативного волчаночного нефрита и мезангиальных вариантов (классы II, III, IV).

Основные проявления медленнопрогрессирующего гломерулонефрита с выраженным мочевым синдромом следующие:

- микрогематурия (лишь у 2 % больных может быть макрогематурия);
- лейкоцитурия, причем в осадке мочи доминируют лимфоциты, в отличие, например, от пиелонефрита, где доминируют нейтрофилы;
- протеинурия от 0,5 до 3 г/сутки;
- артериальная гипертензия у ⩾ 50 % больных.

Если при медленнопрогрессирующем волчаночном гломерулонефрите морфологически определяется диффузный или очаговый гломерулонефрит (класс III, IV), лечение проводится так же, как при быстропрогрессирующем варианте, потому что при недостаточно активном лечении поражение почек может быстро прогрессировать.

При других морфологических вариантах (мезангиопролиферативном, мембранозном) лечение менее активно (более мягкое) и выглядит следующим образом: сочетанная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом в начале лечения с последующим назначением преднизолона в дозе 0,5 мг/кг/сут или преднизолон в дозе 50–60 мг/сут + циклофосфамид в дозе 100–150 мг/сут внутрь в течение 2–3 месяцев. Затем суточные дозы преднизолона снижают до 20–30 мг, а циклофосфамида до 100–50 мг/сут (или заменяют его азатиоприном в той же дозе) и продолжают лечение до достижения ремиссии.

Если отсутствует морфологическая верификация варианта волчаночного гломерулонефрита, то показаниями к изложенной выше активной терапии служат нефротический синдром, выраженная эритроцитурия, артериальная гипертензия, нарушение азотовыделительной функции почек.

При гломерулонефрите с изолированной протеинурией (не > 1,0 г/сут), незначительной эритроцитурией возможна монотерапия преднизолоном 50–60 мг/сут, но если при такой терапии мочевой

https://t.me/medknigi

синдром сохраняется > 8 недель, необходимо добавить цитостатики.

В последние годы в случае резистентности люпус-нефрита к терапии, основой которой являются глюкокортикостероиды и циклофосфамид, стали более широко применять микофенолата мофетил, циклоспорин и ритуксимаб.

Показанием к отмене иммунодепрессантной терапии является отсутствие признаков активности нефрита (протеинурия < 0,5 г/сут без эритроцитурии) и серологических признаков активности СКВ не менее 2 лет.

При развитии терминальной стадии хронической почечной недостаточности (она наблюдается у 10—20 % больных волчаночным гломерулонефритом) возникает необходимость проведения гемодиализа или трансплантации почки.

Больным, находящимся на гемодиализе, необходимо продолжать иммуносупрессивную терапию в связи с сохранением активности воспалительного процесса в почках при терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

Пересадка почки производится больным в терминальной стадии хронической почечной недостаточности с развернутой клинической картиной уремии. Обязательным условием является отсутствие признаков активности системной красной волчанки.

Лечение поражений кожи

Основными лечебными мероприятиями при волчаночном поражении кожи являются:

- пользование солнцезащитными кремами;
- прием гидроксихлорохина (плаквенила) 400 мг/сут;
- прием малых доз преднизолона (7,5—10 мг/сут);
- использование глюкокортикоидсодержащих мазей или кремов, за исключением тех, которые содержат фторированные кортикостероиды в связи с риском атрофии кожи;
- при генерализованном поражении кожи, резистентном к комбинированной терапии гидроксихлорохином и малыми дозами преднизолона, применяют азатиоприн 2 мг/кг/сут или метотрексат (7,5—15 мг/нед);
- при генерализованном кожном васкулите или буллезном поражении кожи показано болюсное введение внутривенно циклофосфамида (0,5—1,0 г/м^2) в сочетании с метилпреднизолоном (1 г). При неэффективности проводится синхронная интенсивная терапия (см. выше раздел «Интенсивная терапия»).

Лечение артралгий и артритов

Для лечения суставного синдрома (артралгий, артритов) рекомендуются:

- низкие дозы преднизолона (≤ 10 мг/сут);
- гидроксихлорохин (200—400 мг/сут);
- нестероидные противовоспалительные препараты (при развитии антифосфолипидного синдрома селективные ЦОГ-2 ингибиторы назначать весьма осторожно, а лучше не назначать в связи с их способностью повышать агрегацию тромбоцитов);
- при наличии устойчивости к лечению преднизолоном, гидроксихлорохином и нестероидными противовоспалительными препаратами — назначить метотрексат (7,5—15 мг/нед).

Лечение полисерозита (плеврита, перикардита)

- Преднизолон в дозе 0,25—5 мг/кг/сут;
- нестероидные противовоспалительные препараты;
- при неэффективности вышеизложенных мероприятий — пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с приемом азатиоприна;
- при частых рецидивах полисерозита — введение внутривенно иммуноглобулина (0,5 г/кг в течение 5 дней подряд).

Лечение пневмонита

Для лечения волчаночного пневмонита рекомендуются:

- пульс-терапия метилпреднизолоном (1 г метилпреднизолона внутривенно капельно 1 раз в день 3 дня) с циклофосфамидом (0,75—1,0 г/м^2 внутривенно капельно 1 раз в 1-й или 2-й день введения метилпреднизолона) с последующим назначением преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут;
- при геморрагическом альвеолите проводится синхронная интенсивная терапия с использованием плазмафереза с обязательным замещением удаленной плазмы свежезамороженной плазмой с последующим введением метилпреднизолона внутривенно капельно 1,0 г и циклофосфамида внутривенно капельно в дозе 1000 мг.

Сеансы плазмафереза проводятся ежедневно или через день вплоть до купирования легочных кровотечений, циклофосфамид назначается внутривенно капельно 1 раз в неделю (суммарно не более 3,0 г), метилпреднизолон — по 1000 мг ежедневно.

https://t.me/medknigi

Лечение аутоиммунной гемолитической анемии

- Преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг/сут;
- при выраженном (до уровня менее 70 г/л) и быстром снижении гемоглобина проводится классическая пульс-терапия метилпреднизолоном (1,0 г метилпреднизолона внутривенно капельно ежедневно 3 дня подряд);
- при неэффективности глюкокортикостероидной терапии — азатиоприн (имуран) в суточной дозе 2–3 мг/кг/сут или микофенолата мофетил 2 г/сут;
- при тяжелой и быстро прогрессирующей гемолитической анемии, рефрактерной к глюкокортикостероидной терапии — циклофосфамид в дозе 0,75–1,0 г/м², ритуксимаб.

Лечение тромбоцитопении

Лечение тромбоцитопении назначается при падении количества тромбоцитов ниже 50×10⁹/л):

- преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг/сут;
- при быстром падении количества тромбоцитов — классическая пульс-терапия метилпреднизолоном (1,0 г внутривенно капельно ежедневно 3 дня подряд);
- при отсутствии в течение 1 недели эффекта на фоне глюкокортикостероидной терапии — пульс-терапия циклофосфамидом (1,0 г внутривенно капельно) или азатиоприн в дозе 2–3 мг/кг/сут (циклофосфамид предпочтительнее при наличии люпус-нефрита);
- при неэффективности иммуносупрессивной терапии, резко выраженной тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее 25×10⁹/л) и наличии геморрагического синдрома назначается внутривенно иммуноглобулин (0,5 г/кг/сут в течение 3–5 дней подряд);
- при развитии тромботической тромбоцитопенической пурпуры производится плазмаферез в сочетании с введением свежезамороженной плазмы и пульс-терапией метилпреднизолоном.

Лечение лейкопении

Лейкопения при СКВ специального лечения не требует. При развитии агранулоцитоза показана пульс-терапия метилпреднизолоном (в/в капельно 1,0 г метилпреднизолона три дня подряд).

Лечение нейропсихических нарушений

Поражение нервной системы — тяжелое проявление системной красной волчанки. Клинико-морфологические проявления поражения нервной системы (нейролюпуса) разнообразны.

Часто развивается судорожный синдром вплоть до эпистатуса. Выраженные судороги могут быть связаны с продукцией нейротропных антител и являются неблагоприятным прогностическим фактором. Как правило, судороги предшествуют развитию церебральной комы.

У 10–15 % больных системной красной волчанкой развивается нейропатия с поражением черепно-мозговых нервов. Особенно плохой прогноз — при поражении черепно-мозговых нервов и нарушении зрения.

У 1–2 % больных развивается поперечный миелит с такими проявлениями как параплегия с нарушением функции тазовых органов и потерей чувствительности. Смертность при поздней диагностике миелита может достигать 90–100 %.

Принято считать, что в основе поражения спинного мозга лежит васкулит. Другие проявления нейролюпуса — это сильные головные боли (напоминают мигрень), психические и интеллектуальные расстройства, асептический менингит.

При отсутствии угрожающих жизни состояний (комы, поперечного миелита, эпистатуса) можно проводить лечение преднизолоном внутрь в суточной дозе 1 мг/кг/сут в сочетании с циклофосфамидом (ежемесячно внутривенно капельно 0,5–1,0 г/м² поверхности тела). При наличии противопоказаний к циклофосфамиду или при развитии его побочных эффектов используют азатиоприн в суточной дозе 2–3 мг/кг/сут.

При развитии угрожающих жизни состояний (кома, поперечный миелит, эпистатус) показана синхронная интенсивная терапия, которую С. К. Соловьев и соавт. (2001) рекомендуют проводить следующим образом. Плазмаферез проводится ежедневно или через день до купирования угрожающей ситуации (обычно не более 5–7 сеансов), после каждого сеанса вводится от 500 до 1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно, а циклофосфамид – внутривенно капельно до 2000 мг на курс. В дальнейшем показано проведение плазмафереза 1 раз в 2–3 месяца синхронно с 1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно и 1000 мг циклофосфамида внутривенно капельно.

При прогрессирующей нейропатии проводятся 3 плазмафереза с интервалами в 2–3 дня синхронно с внутривенным капельным введением 1000 мг метилпреднизолона после каждой процедуры плазмафереза и внутривенно капельно 1000 мг циклофосфамида после 3-го плазмафереза. Далее 1 процедура плазмафереза синхронно с внутривенным капельным введением 1000 мг преднизолона и 1000 мг циклофосфамида проводится ежемесяч-

но в течение 4–6 месяцев. В последние годы при угрожающих жизни поражениях нервной системы (кома, поперечный миелит, эпилептический статус) стали применять ритуксимаб.

Беременность и системная красная волчанка

Как указывает М. М. Иванова (2004), беременность и роды у больных СКВ протекают обычно нормально. Для профилактики возможных осложнений во время беременности и родов необходимо обязательное соблюдение двух условий:

- перед зачатием активность волчанки должна быть подавлена (то есть зачатие должно проходить только в неактивном периоде заболевания);
- поддерживающую дозу преднизолона к моменту родов и в послеродовом периоде надо увеличить на 25 %.

Согласно национальному Российскому руководству по ревматологии (2008), необходимо принимать во внимание следующие обстоятельства:

- беременным с системной красной волчанкой противопоказаны циклофосфамид и метотрексат в связи с тератогенным влиянием на плод;
- не следует применять нестероидные противовоспалительные препараты (за исключением аспирина);
- гидроксихлорохин (плаквенил) не оказывает неблагоприятного влияния на плод и его можно применять во время беременности (он способствует уменьшению частоты и выраженности обострений заболевания);
- глюкокортикостероиды не влияют неблагоприятно на плод и их целесообразно принимать в дозе менее 10 мг/сут для профилактики обострений системной красной волчанки;
- при обострении системной красной волчанки во время беременности можно увеличить дозу преднизолона, при очень выраженном обострении при необходимости можно провести даже пульс-терапию метилпреднизолоном;
- в случае развития выраженной тромбоцитопении возможно внутривенное введение иммуноглобулина.

Следует отметить, что беременность должна быть планируемая. Необходимо избегать абортов, в качестве контрацептивов применять механические средства (презерватив). Нельзя пользоваться гормональными противозачаточными средствами (они могут вызвать обострение заболевания и развитие флебитов и тромбозов). Нежелательна беременность при поражении почек.

Прогноз

Прогноз при системной красной волчанке остается по-прежнему серьезным, хотя, конечно, улучшился, о чем свидетельствуют данные о том, что 5-летняя выживаемость составляет 80–90 %, 10-летняя — 70–80 %, 20-летняя — 60 %. Однако смертность при системной красной волчанке в 3 раза выше, чем в популяции в целом. Первое место среди причин смерти занимает сердечно-сосудистая патология (инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, инсульт), далее следуют вторичные инфекции с тяжелым поражением легких, мочевыводящих путей, мягких тканей (флегмоны) и кожи (И. В. Рогова и соавт., 2009). Частой причиной смерти остается волчаночный гломерулонефрит.

К факторам риска неблагоприятного прогноза относятся: гломерулонефрит (особенно быстропрогрессирующий), тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, мужской пол, начало болезни до 20 лет, сопутствующий антифосфолипидный синдром, трудно купируемая высокая степень активности, присоединение инфекции (особенно тяжело протекающей пневмонии, сепсиса).

Диспансеризация

Большей частью окончательный диагноз системной красной волчанки ставится в стационаре, там же больной проходит полное обследование, затем результаты обследования и рекомендации по лечению передаются в поликлинику.

Диспансеризация больных системной красной волчанкой осуществляется в поликлинике врачом-ревматологом, а при его отсутствии — участковым терапевтом или врачом общей практики.

Целями диспансеризации являются: постоянное динамическое наблюдение за течением заболевания, своевременная диагностика обострения и появления новых осложнений, продолжение лечения, рекомендованного в стационаре, для поддержания ремиссии, своевременная экспертиза нетрудоспособности.

Частота наблюдений врачом: при минимальной активности — 2 раза в год, при II степени активности — 4 раза в год, при III степени активности ставится, как правило, вопрос о стационарном лечении.

ЛОР-врач, стоматолог, гинеколог, офтальмолог осматривают больных 2 раза в год; невропатолог, психиатр — по показаниям. Если у больного имеется волчаночный гломерулонефрит, необходимо посещать нефролога в течение первого года после

https://t.me/medknigi

наступления ремиссии ежемесячно, в дальнейшем — ежеквартально.

Перечень и частота необходимых лабораторных и инструментальных исследований:

- клинический анализ крови общий (с подсчетом количества тромбоцитов), анализ мочи — 4–6 раз в год, однако больным с волчаночным нефритом общий анализ крови и мочи делаются 1 раз в месяц; при лечении цитостатиками — 1 раз в месяц;
- биохимический анализ крови с определением содержания билирубина, аминотрансфераз, общего белка и белковых фракций, холестерина, креатинина, мочевины, кальция, калия, натрия, хлоридов — 2 раза в год, у больных с волчаночным нефритом — 1 раз в 3 месяца;
- иммунологический анализ крови с определением иммуноглобулинов и их классов, количества В- и Т-лимфоцитов и их субпопуляций, антител к ДНК, антинуклеарного фактора, антител к кардиолипину — 2 раза в год, а при наличии волчаночного нефрита — 1 раз в 3 месяца;
- рентгенография органов грудной клетки — 1 раз в год;
- ЭКГ — 2 раза в год;
- эхокардиография, УЗИ органов брюшной полости и почек — 1 раз в год;
- денситометрия костей — 1 раз в год (для выявления остеопороза в связи с длительным приемом глюкокортиостероидов);
- ФГДС — 1 раз в полгода для выявления эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны (при длительном лечении глюкокортикостероидными препаратами);
- при планировании беременности — обязательный осмотр гинеколога.

Ключевые положения Рекомендаций EULAR (Европейской Антиревматической лиги) по лечению СКВ (2007)

1. Прогноз

У больных системной красной волчанкой появление новых клинических проявлений (кожные сыпи, артриты, серозиты, неврологические симптомы, судороги, психозы), рутинные лабораторные (общий анализ крови, креатинин сыворотки, протеинурия и исследование осадка мочи) и иммунологические тесты (уровень С3-комплемента, антитела к ДНК, антитела к антигенам Ro/SSA, La/SS-B, фосфолипидам, рибонуклеопротеинам) могут прогнозировать исход болезни и вовлечение жизненно важных органов и, таким образом, должны учитываться при обследовании пациентов. Магнитно-резонансная томография головного мозга и биопсия почек могут дать дополнительную прогностическую информацию и должны быть применены у отдельных больных.

2. Мониторинг

Новые клинические проявления, такие как характер, количество, тип кожных высыпаний, артриты, серозиты, неврологические проявления (судороги, психозы), лабораторные тесты (общий анализ крови), иммунологические тесты (уровни С3/С4-комплемента, анти-C1q, антитела к двуспиральной ДНК) и индекс общей активности могут быть полезны для контроля и наблюдения за пациентами с СКВ.

3. Сопутствующие заболевания

Пациенты с СКВ имеют повышенный риск сопутствующих заболеваний, обусловленных самой СКВ или ее лечением. К этим заболеваниям относятся инфекции (мочевыводящих путей, другие инфекции), атеросклероз, артериальная гипертензия, дислипидемии, сахарный диабет, остеопороз, аваскулярный некроз, злокачественные заболевания (особенно не-Ходжкинская лимфома). Необходимо минимизировать факторы риска и высокую степень подозрения путем обследования и диспансерного наблюдения больных.

4. Лечение

В лечении больных СКВ без признаков поражения жизненно важных органов могут быть использованы антималярийные и/или глюкокортикоидные препараты, оказывающие благоприятное влияние. Нестероидные противовоспалительные препараты можно с осторожностью применять короткий период времени пациентам с низким риском осложнений при лечении этими препаратами. При отсутствии ответа на проводимую терапию глюкокортикостероидами или невозможности снижения дозы глюкокортикоидов до поддерживающей в течение длительного времени следует подключать к лечению иммуносупрессивные препараты, такие как азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат.

5. Вспомогательная терапия

Фотопротекция целесообразна у больных с кожными поражениями и должна применяться. Модификация образа жизни (прекращение курения, контроль массы тела, физические упражнения) оказывает благоприятное влияние на пациента и должна быть рекомендована. В зависимости от индивидуально проводимого лечения и клинической ситуации другие

https://t.me/medknigi

лекарства (малые дозы аспирина, препараты кальция и витамина D, бифосфонаты, статины, гипотензивные средства (включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) могут быть рассмотрены и применены. Эстрогены (оральные контрацептивы, гормональная заместительная терапия) могут применяться, но необходимо учитывать имеющийся риск.

6. **Волчаночное поражение нервной системы, психоневрологические проявления**

 У больных СКВ с психоневрологической симптоматикой диагностическое обследование (клиническое, лабораторное, психоневрологическое, визуализирующее) должно быть таким же, как в общей популяции больных с подобными психоневрологическими проявлениями. Больные СКВ с тяжелыми психоневрологическими проявлениями (неврит зрительного нерва, острое помутнение сознания, кома, черепномозговая или периферическая полинейропатия, психоз, поперечный миелит) в связи с их воспалительной природой должны получать иммуносупрессивную терапию.

7. **Беременность у больных с СКВ**

 Беременность оказывает различное влияние на течение волчанки у матери и на плод.

 А) Мать. Женщины с СКВ не отличаются по фертильности от здоровых женщин. Беременность может спровоцировать увеличение активности заболевания, но это повышение активности обычно небольшое. Женщины с волчаночным гломерулонефритом и наличием антифосфолипидных антител имеют высокий риск развития преэклампсии и должны наблюдаться исключительно внимательно.

 Б) Плод. СКВ может оказывать различное влияние на плод, особенно если мать страдает волчаночным нефритом, имеет антифосфолипидные антитела, анти-Ro и/или анти-La-антитела. В этих условиях увеличивается риск выкидыша, задержки внутриутробного развития плода, преждевременных родов, рождения мертвого плода, полной поперечной блокады сердца новорожденных. Преднизолон, гидроксихлорохин и низкие дозы аспирина могут приниматься во время беременности при волчанке. Противопоказан прием циклофосфана, метотрексата, микофенолата мофетила. Безопасность азатиоприна окончательно не доказана.

8. **Антифосфолипидный синдром**

 Пациентам с СКВ с антифосфолипидными антителами необходимо рекомендовать малые дозы аспирина для предупреждения тромбозов и для профилактики потери беременности. Необходимо учитывать и другие факторы риска тромбозов. Эстрогенсодержащие препараты повышают риск тромбозов. У небеременных женщин с СКВ и вторичным антифосфолипидным синдромом длительный прием внутрь непрямых антикоагулянтов эффективно предупреждает тромбозы. У беременных женщин с СКВ и вторичным антифосфолипидным синдромом комбинированное применение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина и аспирина уменьшает риск потери беременности и тромбозов.

9. **Волчаночный нефрит**

 Биопсия почек, анализ осадка мочи, протеинурия, оценка функции почек независимо друг от друга могут быть предикторами эффективности лечения, но все эти исследования должны интерпретироваться комплексно. Изменения в иммунологических тестах (антитела к двуспиральной ДНК, С3-фракция комплемента) имеют ограниченное значение в качестве предикторов ответа на лечение и могут использоваться только для получения дополнительной информации.

 У пациентов с пролиферативным волчаночным нефритом глюкокортикостероиды вместе с иммуносупрессивными препаратами эффективно противостоят прогрессированию нефрита до конечной стадии. Долговременную эффективность продемонстрировали только режимы, основанные на циклофосфамиде, которые тем не менее ассоциируются с выраженными побочными эффектами. В краткосрочных и среднедлительных схемах микофенолата мофетил продемонстрировал по крайней мере сходную эффективность с пульс-терапией циклофосфамидом и более благоприятный профиль в плане токсичности. Недостаточный ответ пациента на проводимую в течение 6 месяцев терапию требует интенсификации лечения. Обострения во время ремиссии малохарактерны и требуют тщательного купирования.

10. **Конечная стадия поражения почек**

 Методом выбора лечения конечной стадии хронической почечной недостаточности являются гемодиализ и трансплантация почки, приживаемость трансплантата сравнима с таковой у лиц, не страдающих СКВ или сахарным диабетом.

https://t.me/medknigi

83 Лечение дерматомиозита / полимиозита

Воспалительные миопатии — группа хронических заболеваний, основным проявлением которых является прогрессирующая мышечная слабость проксимальных отделов конечностей, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры (О. А. Антелава, И. Б. Бондаренко, А. Н. Хитров, Е. Л. Насонов, 2009).

Наиболее распространенной **классификацией воспалительных миопатий** является *классификация Bohan и Peter, модифицированная Miller* (1994):

1. Первичный идиопатический полимиозит.
2. Первичный идиопатический дерматомиозит (полимиозит с поражением кожи).
3. Ювенильный полимиозит (дерматомиозит).
4. Миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани (перекрестный синдром).
5. Миозит, сочетающийся со злокачественными опухолями.
6. Миозит с внутриклеточными включениями.
7. Другие формы воспалительных миопатий:
 - гранулематозный миозит,
 - эозинофильный миозит,
 - миозит при васкулитах,
 - орбитальный миозит (глазных мышц),
 - фокальный (узелковый) миозит,
 - оссифицирующий миозит.

Кроме того, выделяют также: миопатии, связанные с инфекцией; миопатии, связанные с воздействием лекарственных средств и токсинов.

В данной главе идет речь о лечении **первичного идиопатического дерматомиозита**.

Частота дерматомиозита (полимиозита) колеблется от 2 до 10 случаев на 1 млн. населения в год. Женщины болеют приблизительно в 2 раза чаще.

Этиология идиопатического дерматомиозита окончательно не известна. Предполагается возможная роль персистирования вируса в пораженных мышцах. Подтверждена роль наследственно-генетической предрасположенности. Около 20–30 % всех случаев дерматомиозита обусловлены злокачественным новообразованием (наиболее часто это рак легкого, кишечника, предстательной железы, яичника, а также гемобластозы), особенно в возрасте старше 50–60 лет.

В патогенезе дерматомиозита (полимиозита) основными являются следующие факторы:

- синтез большого количества миозитспецифических антител, направленных против цитоплазматических белков и рибонуклеиновых кислот мышечной ткани; эти аутоантитела можно подразделить на 4 группы:
 1) антитела к аминоацилсинтетазам транспортной РНК (антисинтетазные антитела), катализирующие связывание отдельных аминокислот с соответствующей транспортной РНК; в настоящее время описано 8 антисинтетазных антител (Betteridge и соавт., 2007);
 2) антитела к частицам сигнального распознавания (SRP), они угнетают перенос вновь синтезированных белковых молекул к эндоплазматическому ретикулуму — неантисинтетазные цитоплазматические антитела;
 3) антинуклеарные (антиядерные) антитела, направленные против белково-ядерного комплекса (анти-Mi-2);
 4) антитела к фактору элонгации 1-альфа, который способствует перемещению миноацил-тРНК к рибосомам и перемещению вдоль полисомы;
- формирование иммунных комплексов, состоящих из аутоантигена (аутоантигенами могут быть поврежденные под влиянием этиологического фактора миоциты, клетки эндотелия) и миозитспецифических антител с последующим откладыванием их в мышцах, коже, сосудах и развитием в них иммунного воспаления;
- развитие Т-клеточной цитотоксичности против мышечных клеток;
- гиперпродукция Т-лимфоцитами, макрофагами провоспалительных цитокинов (ИЛ-1α, ИЛ-1β) и трансформирующего фактора роста-β; экспрессия этих цитокинов выявлена в большом количестве в мышечной ткани при дерматомиозите, полимиозите и миозите с включениями;
- прямое токсическое воздействие на мышцы у больных с опухолевым (паранеопластическим) полимиозитом наряду с влиянием вышеперечисленных патогенетических факторов.

Диагностические критерии

Диагностические критерии дерматомиозита (Tanimoto и соавт., 1995):

1. Кожные критерии (поражение кожи):
 а) гелиотропная сыпь (пурпурно-красная эритема с отеком в области верхних век);

https://t.me/medknigi

б) признак Готтрона (пурпурно-красная, шелушащаяся, атрофическая эритема или пятна на разгибательной поверхности суставов пальцев кистей);

в) эритема на разгибательной поверхности суставов конечностей (слегка возвышающаяся, пальпируемая эритема над локтевыми и коленными суставами).

2. Слабость проксимальных отделов мышц верхних и нижних конечностей и туловища.
3. Повышение уровня креатинфосфокиназы или альдолазы в сыворотке крови.
4. Боль в мышцах при надавливании или спонтанная.
5. Миогенные изменения при электромиографии (короткие, полифазные потенциалы моторных единиц со спонтанными потенциалами фибрилляции).
6. Обнаружение анти-Jo-1 (антител к гистидин-тРНК-синтетазе).
7. Недеструктивный артрит или артралгии.
8. Признаки системного воспаления (лихорадка > 37°С, увеличение в сыворотке концентрации СРБ или увеличение СОЭ> 20 мм/час по Вестергрену).
9. Морфологические изменения, соответствующие воспалительному миозиту (воспалительные инфильтраты в скелетных мышцах с дегенерацией или некрозом мышечных волокон: активный фагоцитоз или признаки активной регенерации).

Диагноз дерматомиозита устанавливают при наличии по крайней мере одного кожного изменения и не менее 4 других признаков (из пунктов 2–9); чувствительность критериев диагноза 94,1 %, специфичность 90,3 %.

Диагноз полимиозита устанавливают при наличии не менее 4 признаков, перечисленных в пунктах 2–9; чувствительность критериев 98,9 %, специфичность 95,2 %.

Верхняя граница нормы СОЭ по Вестергрену зависит от возраста и рассчитывается по формуле:

- *женщины:* СОЭ мм/час = (возраст в годах+10)/2
- *мужчины:* СОЭ мм/час = возраст в годах / 2.

Диагностическое значение определения в сыворотке крови различных типов антител при дерматомиозите

Определение в сыворотке крови титров *миозитспецифических антител* имеет большое значение как для диагностики дерматомиозита (полимиозита), так, в ряде случаев, и для прогноза эффективности лечения заболевания, в частности, глюкокортикостероидами.

Согласно классическим исследованиям Miller F. (1993), Као А. и соавт. (2004), Schmerling R. (2005), определение титров миозитспецифических антител имеет следующее значение:

- определение антител к аминоацилсинтетазам транспортной РНК (антисинтетазных антител), в первую очередь к гистидинсинтетазе — (анти-Jo-1) — диагностический маркер дерматомиозита (полимиозита), а также лабораторный маркер «антисинтетазного синдрома» (см. далее), который развивается при дерматомиозите (полимиозите);
- антитела к частицам сигнального распознавания (анти-SRP) обнаруживаются только у больных полимиозитом с острым началом, тяжелым течением, кардиомиопатией и плохим ответом (низкой эффективностью) на лечение глюкокортикостероидами;
- высокие титры антител к белково-ядерному комплексу (антитела к Mi-2) — диагностический признак классического дерматомиозита с высокой эффективностью лечения глюкокортикостероидами (стероидчувствительный дерматомиозит) с благоприятным прогнозом. Этот иммунологический вариант дерматомиозита очень редко бывает связан с опухолью;
- антитела к неидентифицированному фактору трансляции (анти-К J) — обнаруживаются в высоких титрах при полимиозите, феномене Рейно, интерстициальном поражении легких.

Определенное значение придается также обнаружению в крови так называемых *миозитассоциированных* (но не миозитспецифических) *антител*, в частности, антител к Pm-Scl-антигену (анти-PM-Scl), этот антиген относится к нуклеолярному протеиновому комплексу. Появление анти-PM-Scl особенно характерно и часто ассоциируется с вариантом смешанного соединительнотканного заболевания, включающего признаки системной склеродермии, полимиозита и поражение почек.

У больных дермато(поли)миозитом могут обнаруживаться и другие миозитассоциированные (но не миозитспецифические) антитела, а также тканеспецифические (но не миозитспецифические антитела): к миозину, миоглобулину, тиреоглобулину, фосфолипидам и др.

В табл. 83.1 представлены различные типы антител при дерматомиозите и их клинические ассоциации.

https://t.me/medknigi

Таблица 83.1. Типы антител при дермато/полимиозите и их клинические ассоциации (О.А.Антелава, Е.Л.Насонов, 2008, с изменен.)

Антитела	**Антигены**	**HLA**	**Клинические ассоциации**
Миозитспецифические антитела			
Анти-Jo-1	Гистидил-тРНК-синтетаза	DR3, DRw52, DR B11*0501	Острый тяжелый чаще полимиозит, чем дерматомиозит; интерстициальные заболевания легких (фиброзирующий альвеолит) Лихорадка (50-70%) Симметричный неэрозивный артрит (57-100%)
Анти-PL-7	Треонил-тРНК-синтетаза	DRw52	Феномен Рейно (60%) Склеродактилия «Рука механика» (20-70%) Клинические особенности: дебют чаще весной, неполный «ответ» на ГК, частые обострения на фоне снижения дозы ГК, прогноз неблагоприятный, пятилетняя выживаемость – 70%
Анти-PL-12	Аланил-т-РНК-синтетаза	DRw52	
Анти-OJ	Изолейцил-тРНК-синтетаза	DRw52	
Анти-EJ	Глицил-тРНК-синтетаза	DRw52	
Анти-KS	Аспарагинил-тРНК-синтетаза	DRw52	
Антитела к частицам сигнального распознавания	Частицы сигнального распознавания	DR5 DRw52	Тяжелый полимиозит, поражение сердца, плохой «ответ» на ГК, высокая смертность
Анти-Mi-2	220 кДа ядерный белковый компонент, который участвует в активации транскрипции	DR7 DRw52	Классический дерматомиозит, яркие типичные кожные изменения («декольте», «шаль», папулы Готтрона), хороший ответ на ГК
Анти-MAS	Т-РНК-связывающий белок	DRw52	Полимиозит, развившийся после алкогольного рабдомиолиза
Анти-Fer	Фактор элогнации	–	Миозит (малоизучен, обнаруживают менее чем у 1%)
Анти-KJ	Неидентифицированный фактор трансляции	DRw52	Полимиозит, интерстициальные заболевания легких и феномен Рейно
Группа серонегативных по МСА больных			Гетерогенная группа пациентов
Миозитассоциированные антитела			
Анти-PM-Scl	Нуклеолярный протеиновый комплекс	DR3	Перекрестный синдром полимиозит/ССД
Анти-Ku	ДНК-связывающий белок	–	Перекрестный синдром полимиозит/ССД
Анти-U2-RNP	U2 малый рибонуклеопротеин	–	
Анти-U1-RNP	U1 малый рибонуклеопротеин	–	Перекрестные синдромы миозита (в том числе в рамках СЗСТ)
Анти-U3-RNP	U3 малый рибонуклеопротеин	–	
Анти-Ro/SS-A	Частица РНК-белка	–	Клиническая картина полимиозита/ дерматомиозита при СКВ и синдроме Шёгрена
Анти-La/SS-B	РНК-протеин		
Анти-Smith	Smith-антиген		Ассоциация с СКВ

Примечания: МСА – миозитспецифические антитела, СКВ – системная красная волчанка, ГК – глюкокортикостероиды, СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани, ССД – системная склеродермия

https://t.me/medknigi

Морфологическое исследование кожно-мышечного лоскута

Морфологическое исследование кожно-мышечного лоскута (биоптата) издавна считается золотым стандартом диагностики дермато/полимиозита. Исследовать предпочтительнее биоптат мышцы, отчетливо вовлеченный в патологический процесс. Принято считать, что биопсию мышцы следует выполнять даже при наличии характерных клинических, лабораторных и инструментальных данных (В. А. Насонова, Е. Л. Насонов, 2007).

Характерные **морфологические признаки полимиозита:**

- инфильтрация мышечной ткани лимфоцитами, локализующимися в эндомизии;
- некроз и фагоцитоз продуктов распада мышечных фибрилл;
- регенерация мышечных волокон;
- в поздней стадии заболевания атрофия мышечных фибрилл, замещение мышц жировой тканью, развитие соединительной ткани.

Характерные **морфологические признаки дерматомиозита:**

- инфильтрация мышечной ткани лимфоцитами преимущественно вокруг фасций и кровеносных сосудов;
- признаки поражения сосудов преимущественно микроциркуляторного русла (отек, гиперплазия, вакуолизация, дегенерация, некроз эндотелиоцитов, капиллярные тромбозы);
- в поздней стадии заболевания атрофия мышечных фибрилл, замещение мышц жировой тканью, развитие соединительной ткани.

Клинико-диагностические особенности некоторых других воспалительных миопатий

Миозит с внутриклеточными включениями

Миозит с внутриклеточными включениями характеризуется наличием в биоптатах мышц особых внутриклеточных включений. Этому варианту миозита присущи следующие особенности:

- развитие заболевания преимущественно в пожилом возрасте (старше 50 лет, обычно 60–65 лет), чаще у мужчин;
- очень медленное развитие клинической картины заболевания, появление прогрессирующей слабости и атрофии не только проксимальных, но и дистальных мышц, особенно характерна атрофия m. quadriceps, m. triceps, сгибателей пальцев рук;
- асимметричность, неравномерность поражения мышц, отсутствие миалгий;
- нормальное содержание или незначительное повышение в сыворотке крови уровня креатинфосфокиназы;
- отсутствие кожных изменений и кальцинатов;
- редкое сочетание со злокачественными заболеваниями и диффузными болезнями соединительной ткани;
- отсутствие миозитспецифических и других аутоантител (или выявление их в диагностически незначительных титрах);
- резистентность к лечению глюкокортикостероидами;
- исследование биоптата (кожно-мышечного лоскута) выявляет характерные морфологические признаки: «амилоидогенные» очерченные вакуоли, крупные внутриядерные и́ внутрицитоплазматические включения в миоцитах (эти изменения выявляются при световой микроскопии), а также микротубулярные включения (выявляются при электронной микроскопии).

Миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани

Хронологически можно выделить следующие варианты сочетания полимиозита с другими системными заболеваниями соединительной ткани:

- к полимиозиту, развившемуся ранее, присоединяется симптоматика другого системного заболевания соединительной ткани, чаще системной красной волчанки, системной склеродермии;
- изначально в клинической картине заболевания одновременно присутствуют симптомы полимиозита (дерматомиозита) и какого-либо заболевания соединительной ткани;
- развитие клинической картины дерматомиозита (полимиозита) на фоне ранее существовавшего системного заболевания соединительной ткани (склеродермии, СКВ).

Основными особенностями смешанного системного заболевания соединительной ткани (перекрестного синдрома) являются:

- высокая частота феномена Рейно и полиартрита;
- выраженная четкая симптоматика полимиозита и другого системного заболевания соединительной ткани (чаще СКВ или ревматоидного артрита, синдрома Шегрена);
- высокие уровни содержания в крови креатинфосфокиназы;
- очень высокие титры в крови антинуклеарного фактора и анти-PM/Scl при отсутствии миозитспецифических антител;

- высокая эффективность лечения глюкокортикостероидами;
- в биоптатах кожно-мышечного лоскута больных типичные морфологические признаки полимиозита.

Полимиозит, сочетающийся со злокачественным новообразованием

Клинико-диагностические особенности полимиозита, сочетающегося со злокачественным новообразованием:

- полимиозит, сочетающийся со злокачественными опухолями, составляет 20–25 % от всех случаев дермато/полимиозита;
- чаще всего полимиозит развивается на фоне уже имеющейся злокачественной опухоли, реже — до или после развития опухоли;
- частота развития полимиозита на фоне злокачественных заболеваний одинакова у мужчин и женщин;
- у больных дермато/полимиозитом частота развития злокачественных новообразований в 12 раз выше по сравнению с общей популяцией (В. А. Насонова, Е. Л. Насонов, 2007);
- максимум частоты развития злокачественных опухолей у больных дермато/полимиозитом приходится на возраст старше 40 лет, поэтому появление дермато/полимиозита после 40 лет рассматривается как маркер злокачественной опухоли (В. И. Мазуров, И. Б. Беляева, 2008);
- наиболее частыми злокачественными новообразованиями, при которых развивается дермато/полимиозит, являются рак яичников, легких, желудочно-кишечного тракта, почек, носоглоточный рак, рак предстательной железы, значительно реже бывают лимфомы, лейкозы, меланома, саркомы;
- после удаления злокачественной опухоли наступает излечение дермато/полимиозита, а при наличии опухоли, ее прогрессивного роста и метастазировании течение дермато/полимиозита усугубляется;
- при наличии злокачественной опухоли дермато/полимиозит резистентен к проводимому лечению;
- при дермато/полимиозите опухолевого генеза редко обнаруживаются в крови миозитспецифические антитела и высокий уровень креатинфосфокиназы, при выявлении аутоантител миозитспецифических, особенно в высоких титрах, риск развития злокачественных опухолей значительно ниже;
- при подозрении на наличие опухолевого дермато/полимиозита необходимо дополнительно определять содержание в крови простатического специфического антигена, альфафетопротеина, опухолевого маркера СА-125, производить тщательное исследование легких, а при необходимости — компьютерную томографию легких.

Антисинтетазный синдром

Антисинтетазный синдром — это наиболее тяжелый вариант дермато/полимиозита, характеризующийся наличием в крови антисинтетазного антитела (анти-Jo-1) в высоких титрах и особенностями клинического течения. Антитела Jo-1 названы по имени пациента John P., страдавшего полимиозитом с фиброзирующим альвеолитом, у которого эти антитела были обнаружены в сыворотке крови в 1984 г.

Как указывалось ранее, антисинтетазные антитела являются миозитспецифическими, вырабатываются к аминоацил-РНК-синтетазам, функция которых заключается в катализе процессов связывания отдельных аминокислот с соответствующей транспортной РНК. Анти-Jo-1 является антителом к гистидин-тРНК-синтетазе и обнаруживается у 50 % больных дермато/полимиозитом. Существуют также антитела к треонил (PL-7), глицин (EJ), лизин, изолейцин (OJ), аланин (PL-12) тРНК-синтетазам и некоторые другие.

Характерные клинические особенности антисинтетазного синдрома следующие:

- дебют синдрома чаще весной;
- острое начало;
- высокая температура тела;
- быстрое снижение массы тела;
- доминирование в клинической картине тяжелого интерстициального поражения легких (фиброзирующего альвеолита) с нарастающей одышкой, кашлем, развитием тяжелой дыхательной недостаточности;
- поражение мышц, характерное для полимиозита, но отступающее на второй план по выраженности по сравнению с поражением легких;
- выраженное покраснение, сухость и шелушение кожи ладоней и пальцев рук («рука механика»);
- наличие феномена Рейно;
- неэрозивный артрит или артралгии;
- высокие титры анти-Jo-1 антител и креатинфосфокиназы в сыворотке крови;
- резистентность к глюкокортикостероидам и часто — обострения заболевания при попытке снизить дозу глюкокортикостероидов;

- более плохой прогноз и более высокий риск летальности по сравнению с другими больными дермато/полимиозитом, прежде всего вследствие тяжелого поражения легких и дыхательной недостаточности.

В последние годы у больных с антисинтетазным синдромом описаны новые антисинтетазные антитела: антитела к тирозил-тРНК-синтетазе (Hashish и соавт., 2005); анти-Zo-антитела (Betteridge и соавт., 2007); антитела ubiquitin-like-modifier-activating enzyme (Targoff, 2008).

Классификация

Приступая к лечению дермато/полимиозита, очень важно оценить течение и степень активности процесса, что отражено в классификации заболевания. На наш взгляд, по-прежнему актуальной остается **классификация дермато/полимиозита, предложенная Е. М. Тареевым и Н. Г. Гусевой** еще в 1965 г.

А. Происхождение:

1. Идиопатический (первичный).
2. Паранеопластический (вторичный).

В. Течение:

- острое;
- подострое;
- хроническое.

С. Периоды:

I. Продромальный: от нескольких дней до 1 месяца.

II. Манифестный с кожным, мышечным, общим синдромами.

III. Дистрофический или кахектический, терминальный, период осложнений.

D. Степени активности: I, II, III.

Е. Основные клинические признаки (синдромы).

А. П. Соловьева (1980) следующим образом описывает варианты течения дермато/полимиозита:

- *острое течение* характеризуется генерализованным поражением мускулатуры вплоть до полной обездвиженности, дисфагией, эритемой, поражением сердца, легких и других органов с летальным исходом через 2–6 месяцев от начала заболевания. При своевременной массивной глюкокортикостероидной терапии возможен переход в подострое и хроническое течение;
- *подострое течение* отличается более медленным, постепенным нарастанием симптомов, цикличностью, через 1–2 года от начала дермато/полимиозита отмечается развернутая клиническая картина;
- *хроническое течение* — более благоприятный, циклический вариант с умеренной мышечной слабостью, миалгиями, эритематозной сыпью, а иногда без поражения кожи (полимиозит); возможно локальное поражение кожи.

Периоды заболевания Е. М. Тареев и Н. Г. Гусева (1965) описывают следующим образом:

- *первый период* (начальный, продромальный) — длится от нескольких дней до 1 месяца и дольше, проявляется нередко лишь мышечными или только кожными симптомами, гиперемией или отеком верхних век, недомоганием, повышением температуры тела;
- *второй период* (манифестный) — с выраженными основными синдромами — кожным, мышечным, общим с поражением внутренних органов;
- *третий период* — поздний, дистрофический, кахектический, терминальный, период осложнений.

Оценка активности дермато/полимиозита

Для оценки активности заболевания Международная группа по изучению миозитов предложила использовать следующие критерии (Miller и соавт., 2001; Rider и соавт., 2003; Sutan и соавт., 2004):

- общая активность заболевания по мнению врача — используется визуально-аналоговая шкала;
- общая активность заболевания по мнению больного — используется визуально-аналоговая шкала;
- мышечная сила — определяется с помощью ручного тестирования мышечной силы (шкала 10 см) в проксимальных, дистальных, аксиальных мышцах;
- физическая активность — оценивается по опроснику HAQ (the Health Assessment Questionaire);
- лабораторное исследование: определение уровня содержания в крови двух «мышечных» ферментов (к мышечным ферментам относят общую креатинфосфокиназу — КФК, МВ-фракцию КФК, альдолазу, а также аланиновую и аспарагиновую аминотрансферазы, лактатдегидрогеназу);
- внемышечные проявления — валидированная оценка кожных, гастроэнтерологических, суставных, сердечных, легочных проявлений.

Однако практические врачи предпочитают судить об активности дерматомиозита на основании величины СОЭ, как это предлагает А. П. Соловьева (1980): при I ст. активности СОЭ увеличена до 20 мм/час, при II ст. активности величина СОЭ колеблется от 21 до 40 мм/час, при III ст. активности превышает 40 мм/час.

Лечебная программа и цели лечения

Основными *целями лечения* дермато/полимиозита являются:

- достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии и поддержание ее на протяжении как можно более продолжительного времени;
- улучшение качества жизни больных;
- лечение и предупреждение осложнений как самого заболевания, так и применяемой для его лечения медикаментозной терапии.

Следующая *лечебная программа* позволяет добиться целей лечения:

1. Лечебный режим и питание.
2. Лечение глюкокортикостероидами.
3. Лечение негормональными иммунодепрессантами и аминохинолиновыми соединениями.
4. Лечение внутривенным иммуноглобулином.
5. Лечение ритуксимабом.
6. Лечение нестероидными противовоспалительными средствами.
7. Применение плазмафереза.
8. Лечение кальциноза и улучшение метаболизма мускулатуры.
9. Лечебная физкультура, массаж.

Показания к госпитализации больных:

- впервые диагностированный дермато/полимиозит, особенно тяжело протекающий (для более детального обследования, изучения функционального состояния сердца, легких и других внутренних органов, выработки стратегии лечения);
- обострение заболевания и развитие осложнений;
- развитие интеркуррентной инфекции;
- необходимость онкологического обследования при появлении симптоматики, предполагающей наличие злокачественной опухоли.

Лечебный режим и питание больного

При остром и подостром течении заболевания и высокой активности дермато/полимиозита показан постельный режим, особенно при наличии тяжелого легочного и миокардиального поражения. При появлении на фоне лечения глюкокортикостероидами четкого клинического и лабораторного улучшения необходимо постепенно расширять режим и присоединять дыхательную гимнастику и лечебную физкультуру.

В питании больных в связи с практически постоянным приемом глюкокортикоидов (причем в больших дозах в течение продолжительного времени) необходимо придерживаться следующих положений:

- избегать злоупотребления углеводами, особенно легко всасывающимися (сахар, мед, варенье, торты, мороженое, манная и рисовая каши, конфеты и др.) в связи с риском развития глюкокортикостероидного сахарного диабета, особенно у лиц с отягощенной наследственностью по сахарному диабету;
- избегать злоупотребления поваренной солью (с целью профилактики развития артериальной гипертензии на фоне лечения глюкокортикостероидами);
- регулярно употреблять молочные продукты, особенно творог и продукты, содержащие витамин D, и принимать дополнительно препараты, содержащие кальций и витамин D (кальций-D_3-никомед, кальцемин, кальцивид и др.) с целью профилактики глюкокортикостероидного остеопороза (подробно см. в главе «Лечение остеопороза»).

Для улучшения функционального состояния мышц необходимо предусмотреть употребление с пищей достаточного количества белка, особенно важно частое употребление рыбы.

Больным с тяжелым поражением мускулатуры пищевода, выраженной дисфагией может понадобиться энтеральное и парентеральное питание (см. подробно во 2 томе руководства «Лечение заболеваний внутренних органов», М., 2009).

Лечение глюкокортикостероидами

Подробно механизмы действия глюкокортикостероидов освещены в главах «Лечение ревматоидного артрита», «Лечение системных васкулитов».

Глюкокортикоиды являются средствами первого ряда, применяемыми для лечения дерматомиозита. Они обладают ярким противовоспалительным эффектом и выраженной иммунодепрессантной активностью. Наиболее рекомендуемым препаратом является *преднизолон* в связи с тем, что он оказывает наименьшее катаболическое действие на мускулатуру по сравнению с другими глюкокортикоидами.

Дозировка и длительность лечения преднизолоном зависят от остроты процесса и клинического эффекта. При остром течении дерматомиозита назначают 80—120 мг в сутки, при подостром — 60 мг в сутки, при обострении хронического течения — 30—40 мг в сутки.

Вначале большую дозу преднизолона дают в 3 приема, причем наибольшую часть суточной дозы дают утром, оставшуюся часть делят еще на 2 приема в течение дня (например, 3 части суточной дозы — утром, 2 части — днем, 1 часть — вечером), в последующем по мере уменьшения

https://t.me/medknigi

Таблица 83.2. Схема снижения дозировок преднизолона при дерматомиозите (А.П.Соловьева, 1980)

Исходная доза, мг	Снижение дозы, мг	Схема снижения	Сроки снижения, дни
80-60	50	По 1/2 таблетки каждые 3 дня	36-12
50	40	По 1/4 таблетки каждые 3 дня	24
40	30	По 1/4 таблетки каждые 5 дней	40
30	20	По 1/4 таблетки каждую неделю	56
20	15	По 1/4 таблетки каждые 2 недели	56
15	10	По 1/4 таблетки каждые 3 недели	84

Примечание. Длительно, не менее года, продолжать прием поддерживающих доз и затем уменьшать дозу на 1/4 таблетки каждые 30 дней до полной отмены препарата. 1 таблетка преднизолона = 5 мг.

суточной дозы переходят на утренний прием всей дозы преднизолона. Препарат следует принимать в течение 2–3 месяцев и более до получения клинического эффекта. Затем дозу очень медленно понижают до поддерживающей: на 1-м году болезни при исходном остром или подостром течении она составляет 30–40 мг в сутки, на 2–3-м — 10–20 мг в сутки. Преднизолон можно отменить только при стойкой клинической ремиссии (с учетом клинических и лабораторных критериев). Отмена должна производиться постепенно — по 1/4 таблетки в 30 дней (**табл. 83.2**).

Н. Г. Гусева (2004) также обращает внимание на то, что дозу преднизолона уменьшают всегда постепенно с соблюдением общего правила: чем меньше доза, тем больше интервал перед следующим ступенеобразным ее снижением, и рекомендует следующую схему снижения дозировок, очень сходную с вышеприведенной схемой: при дозе 100–80 мг преднизолона в день возможно снижение ее по 1/2 таблетки каждые 3–5 дней, при 70–40 мг — по 1/2 таблетки в 5–10 дней или по 1/4 таблетки в 3–4 дня, при 30 мг — по 1/4 таблетки в 7–10 дней, при 20 мг — по 1/4 таблетки в 3 недели; далее еще медленнее. В случае обострения заболевания необходимо прекратить снижение дозы преднизолона или даже увеличить ее до улучшения состояния.

Удобно пользоваться *метилпреднизолоном*, исходя из паритета: 5 мг преднизолона = 4 мг метилпреднизолона. Метилпреднизолон оказывает меньшее повреждающее действие на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны. Кроме того, метилпреднизолон выпускается также в таблетках с большим содержанием лекарственного вещества и, следовательно, суточная доза преднизолона будет обеспечена меньшим количеством таблеток, что удобнее для больного.

Форма выпуска метилпреднизолона для приема внутрь: медрол — таблетки по 4, 16 и 32 мг.

Глюкокортикостероиды в настоящее время остаются самыми эффективными и незаменимыми в лечении дермато/полимиозита. Они проявляют яркое противовоспалительное и иммунодепрессантное действие и не только подавляют аутоиммунный воспалительный процесс в пораженной мышечной ткани, но и препятствуют развитию в ней некроза и фиброза. Лечение глюкокортикостероидами значительно улучшило прогноз больных.

Необходимо в ходе лечения глюкокортикоидами больных дермато/полимиозитом проводить постоянный мониторинг переносимости и возможных системных побочных эффектов глюкокортикостероидов (артериальная гипертензия, системный глюкокортикостероидный остеопороз, эрозивно-язвенные повреждения гастродуоденальной зоны, кушингоидный синдром, ожирение, угнетение собственной функции надпочечников) и своевременной их коррекции (подробно см. в главе «Лечение ревматоидного артрита»).

Реже при дермато/полимиозите применяется *пульс-терапия метилпреднизолоном*.

Показаниями для пульс-терапии метилпреднизолоном при дермато/полимиозите являются:

- быстрое прогрессирование дисфагии в связи со значительным поражением пищевода и мышц глотки и в связи с этим возникновение риска развития аспирационной пневмонии;
- развитие выраженного и тяжело протекающего фиброзирующего альвеолита;
- тяжелое поражение миокарда.

Пульс-терапия заключается во внутривенном капельном введении метилпреднизолона (солумедрола) 1000 мг 1 раз в день в течение 3 дней (подробно методика описана ранее в главе «Лечение системных васкулитов»).

При адекватном и длительном лечении глюкокортикостероидами у подавляющего числа больных наступает значительно выраженное улучшение, а у некоторых— даже выздоровление.

Е. М. Тареев, А. П. Соловьева (1985) выделя-

https://t.me/medknigi

ют следующие **категории эффективной терапии глюкокортикостероидами** больных дермато/полимиозитом:

- *полное излечение* — отсутствие клинико-лабораторных проявлений заболевания после прекращения приема поддерживающей дозы глюкокортикостероидов в течение 2 и более лет;
- *«выздоровление с дефектом»* — практическое излечение, но с сохранением незначительных мышечных атрофий или отдельных последствий глюкокортикостероидной терапии;
- *стойкая ремиссия* — значительное улучшение состояния с обратным развитием эритемы и поражения мышц, но с возможным сохранением умеренной мышечной слабости и атрофии, при этом нет креатинурии и повышения содержания в крови мышечных ферментов;
- *значительное улучшение* — несомненная положительная динамика, однако при этом все же возможно сохранение нерезко выраженной мышечной слабости и атрофии мышц, умеренно выраженных кожных проявлений, небольшой креатинурии, при этом больные продолжают лечение глюкокортикостероидами в умеренных дозах.

Заканчивая обсуждение этого раздела, следует еще раз подчеркнуть необходимость раннего и правильного лечения дермато/полимиозита глюкокортикостероидами и необходимости повышения доз при отсутствии эффекта от применявшейся до этого дозы.

В. А. Насонова и Е. Л. Насонов (2007) указывают, что «отсутствие хотя бы минимальной клинико-лабораторной динамики на фоне преднизолона 1 мг/кг/сут в течение 4 недель является основанием для увеличения дозы преднизолона (по 0,25 мг/кг) максимально до 2,0 мг/кг/сут.

Следует отметить, что лечение глюкокортикостероидами эффективно при идиопатическом, первичном дермато/полимиозите и при перекрестном синдроме, низкая эффективность отмечается при миозите с включениями, полимиозите с антителами к частицам сигнального распознавания (анти-SRP-синдром), недостаточно выраженная эффективность глюкокортикостероидов и даже резистентность к ним наблюдается при антисинтетазном синдроме.

При паранеопластическом полимиозите глюкокортикостероиды могут быть умеренно эффективны в начале лечения, затем эффект их ослабевает и даже исчезает и только удаление опухоли в конечном итоге приводит к полному исчезновению симптоматики полимиозита.

Лечение негормональными иммунодепрессантами и аминохинолиновыми соединениями

Иммунодепрессанты могут применяться в лечении дермато/полимиозита в связи с их способностью подавлять иммунные воспалительные процессы и аутоантителообразование, кроме того, иммунодепрессанты сами проявляют противовоспалительный эффект.

Основными *показаниями к применению иммунодепрессантов* при дермато/полимиозите являются следующие (Н. Г. Гусева, 2004):

- стероидорезистентность;
- отсутствие достаточного эффекта от лечения глюкокортикостероидами в оптимальной дозе;
- невозможность снижения дозы применяемого глюкокортикостероида в связи с наступающим обострением дермато/полимиозита при неоднократных попытках снижения дозы глюкокортикостероидов, разумеется, при наличии показаний к снижению дозы;
- наличие сопутствующих заболеваний и побочных эффектов глюкокортикостероидов, ограничивающих возможность проведения глюкокортикостероидной терапии в полной дозе и адекватном режиме в соответствии с характером течения и степенью активности заболевания.

Необходимо также отметить, что раннее назначение иммунодепрессантов (цитостатиков) целесообразно, как отмечают В. А. Насонова и Е. Л. Насонов (2009), при наличии у пациента определенных клинико-иммунологических типов полимиозита, для которых характерна недостаточная или даже низкая эффективность глюкокортикостероидной терапии:

- миозит с включениями;
- миозит с антителами к частицам сигнального распознавания (анти-SRP-синдром);
- антисинтетазный синдром с антителами против Jo-1.

Лечение иммунодепрессантами (цитостатиками) практически всегда производят в комбинации с глюкокортикостероидами. Иммунодепрессанты обычно добавляют к малым или низким дозам преднизолона. Однако при наличии абсолютных противопоказаний к глюкокортикостероидам или невозможности их дальнейшего применения даже в небольших дозах в связи с развитием тяжелых побочных эффектов глюкокортикостероидов, лечение иммунодепрессантами выступает на первый план, и они могут применяться в виде монотера-

пии или комбинироваться друг с другом в более низких дозах.

Следует отметить, что положительный терапевтический эффект иммунодепрессантов развивается более медленно и менее демонстративно по сравнению с глюкокортикостероидами.

Механизм действия иммунодепрессантов, особенности их клинического применения, побочные эффекты подробно описаны в главах «Лечение ревматоидного артрита», «Лечение системных васкулитов». Здесь лишь приведены средние дозировки и методики применения иммунодепрессантов при дермато/полимиозите.

Метотрексат — применяется обычно в дозе 7,5–15 мг/нед внутрь до достижения терапевтического эффекта, в дальнейшем возможно снижение дозы до 5 мг в неделю. Схема применения аналогична схеме при ревматоидном артрите: например, при дозе 7,5 мг/нед больной принимает в понедельник по 2,5 мг утром и вечером и 2,5 мг метотрексата утром во вторник, следующий прием препарата — через неделю, в следующий понедельник. При плохой переносимости перорального приема метотрексата его можно вводить внутривенно. Метотрексат позволяет быстро перевести больного на прием поддерживающих доз глюкокортикостероидов. Эффект лечения метотрексатом проявляется в уменьшении мышечной слабости, увеличении мышечной силы, быстром уменьшении активности патологического процесса (в частности, уменьшение СОЭ), снижении уровня креатинфосфокиназы в крови. В ходе лечения необходимо постоянно осуществлять контроль общих анализов крови, мочи, состояния печени, легких в связи с возможным токсическим действием метотрексата.

Метотрексат считают препаратом выбора среди иммунодепрессантов.

Циклофосфамид считается сравнительно низкоэффективным препаратом при дермато/полимиозите, но в то же время является высокоэффективным иммунодепрессантом при следующих показаниях:

- быстро прогрессирующее поражение легких по типу фиброзирующего альвеолита;
- поражение миокарда по типу тяжелого диффузного миокардита;
- поражение мышц гортани, глотки, верхних отделов пищевода с явлениями дисфонии и дисфагии (эти поражения прогностически неблагоприятны);
- нарастание активности дермато/полимиозита и недостаточная эффективность при этом преднизолона в больших дозах;
- ювенильный дермато/полимиозит.

Лечение циклофосфамидом проводится обычно на фоне продолжающейся глюкокортикостероидной терапии путем применения циклофосфамида внутрь в суточной дозе 2–3 мг/кг/сут (в среднем 100–200 мг/сут в 3 приема) или в виде пульс-терапии (1000 мг внутривенно капельно однократно).

Внутривенная пульс-терапия циклофосфамидом может оказаться весьма эффективной при быстро прогрессирующем диффузном интерстициальном поражении легких, в том числе при стероидрезистентных формах (Yoshida и соавт., 1999).

Азатиоприн (имуран) — назначается внутрь в суточной дозе 2–3 мг/кг в 3 приема. По сравнению с метотрексатом азатиоприн менее эффективен, но его переносимость, частота и выраженность побочных эффектов значительно ниже. Терапевтический эффект азатиоприна развивается приблизительно через 6–9 месяцев регулярного приема. Нередко на лечение азатиоприном переводят больных, получающих поддерживающие дозы циклофосфамида, для продолжения иммунодепрессантной терапии, но менее токсичной, чем поддерживающая терапия циклофосфамидом.

Циклоспорин А — является селективным цитостатиком, избирательно действующим на Т-лимфоциты, особенно на CD4+ и продуцируемые ими цитокины. Назначают циклоспорин А в дозе от 2,5 до 5 мг/кг/сут в течение 3–6 месяцев преимущественно при тяжелых и рефрактерных к лечению глюкокортикостероидами и другими иммунодепрессантами формах дермато/полимиозита. Он может также оказаться эффективным при тяжелом интерстициальном поражении легких, рефрактерном к другим иммунодепрессантам.

Микофенолата мофетил — начальная доза составляет 500 мг 2 раза в сутки, затем постепенно увеличивается до 1000 мг 2 раза в день. Обычно этот иммунодепрессант рекомендуется при дерматомиозите с кожным поражением, резистентным к другим видам терапии.

Аминохинолиновые соединения (антималярийные препараты) — чаще всего применяется гидроксихлорохин (плаквенил) в дозе 200–400 мг в сутки – назначаются преимущественно при кожных проявлениях дерматомиозита в комплексной терапии с глюкокортикостероидами. Кроме того, аминохинолиновые соединения часто назначают в периоде поддерживающего лечения малыми дозами глюкокортикостероидов, а также при хроническом течении дермато/полимиозита.

https://t.me/medknigi

Лечение внутривенным иммуноглобулином

Механизм действия препаратов иммуноглобулинов, вводимых внутривенно, изложен в главе «Лечение системных васкулитов». Здесь лишь подчеркнем, что в высоких дозах внутривенный иммуноглобулин обладает иммунорегулирующим эффектом. Кроме того, он снижает риск развития инфекционных осложнений у больных дермато/полимиозитом.

Обычно препараты иммуноглобулина внутривенно применяются у больных с рефрактерным дермато/полимиозитом, не дающих оптимального терапевтического ответа на лечение глюкокортикоидами, метотрексатом, азатиоприном, циклоспорином, циклофосфамидом, а также при тяжелом поражении пищевода.

Применяется иммуноглобулин человеческий для внутривенных инфузий (сандоглобин, иммуновенин и др.) — внутривенно капельно по 1 г/кг/сут в течение 2 дней или по 0,5 г/кг в течение 4 дней ежемесячно, общая длительность лечения составляет 3–4 месяца. В. А. Насонова и Е. Л. Насонов рекомендуют вводить иммуноглобулин внутривенно 2 г/кг 1 раз в месяц в течение 3 месяцев, Callen J. P. (2009) рекомендует применять иммуноглобулин внутривенно в дозе 1 г/кг/сут 2 дня в месяц в течение 6 мес. Rosenkranz H. (2010) считает необходимым применять внутривенный иммуноглобулин в дозе 2 г/кг/день 3–5 дней, через месяц курс повторить.

Клиническая эффективность препарата иммуноглобулина внутривенного проявляется четко и достаточно быстро — уже через 30–45 дней после введения. Эффект выражается в значительном уменьшении мышечной слабости, увеличении мышечной силы, снижении уровня креатинфосфокиназы на 50–75 % (нередко даже до нормы). Лечение иммуноглобулином внутривенным проводится на фоне глюкокортикостероидной терапии и после 2–3 курсов лечения удается начать снижение дозы преднизолона.

Однако, по мнению В. А. Насоновой и Е. Л. Насонова (2007), положительный терапевтический эффект иммуноглобулина внутривенного, к сожалению, непродолжителен (1–2 месяца, у некоторых больных — до 3 месяцев), что требует повторного введения препарата.

Возможны побочные эффекты при введении иммуноглобулина внутривенно (см. главу «Лечение системных васкулитов»).

Лечение ритуксимабом

Ритуксимаб (мабтера) является препаратом, содержащим химерные моноклональные антитела мыши и человека против антигена С-20 В-лимфоцитов. Антиген С-20 расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах. Ритуксимаб вызывает истощение пула В-лимфоцитов и снижает продукцию аутоантител, в том числе миозитспецифических. Наряду с этим под влиянием ритуксимаба снижается синтез провоспалительных цитокинов, что способствует подавлению воспалительного процесса в мышцах при дермато/полимиозите. Callen J. (2009) приводит в своем обзоре, посвященном дерматомиозиту, лишь одно сообщение об эффективном применении ритуксимаба при дерматомиозите. Препарат вводится внутривенно капельно в дозе 375 мг/м^2 поверхности тела 1 раз в неделю, всего 4 инъекции. По применению ритуксимаба при дермато/полимиозите имеются немногочисленные публикации (Levin T. D., 2005; Noss E. H. и соавт., 2006; Lambotte O. и соавт., 2005; Brulhart R. и соавт., 2006), в которых указывается на значительную эффективность препарата, в частности, на увеличение мышечной силы, улучшение функции легких.

О механизме действия и побочных эффектах ритуксимаба см. с. 1119.

Заключая этот раздел, следует заметить, что для окончательного суждения об эффективности лечения ритуксимабом дермато/полимиозита нужны дальнейшие исследования, выполненные с позиций доказательной медицины. Это же относится и к возможности лечения дермато/полимиозита ингибитором ФНО-α инфликсимабом.

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

Существенной роли нестероидные противовоспалительные препараты в лечении дермато/полимиозита не играют, потому что они неэффективны и ни в какой мере не оказывают влияния на жизненный прогноз больных.

Вместе с тем они могут несколько уменьшать мышечные и суставные боли, могут также применяться при хроническом течении заболевания в составе комплексной терапии.

Подробно о нестероидных противовоспалительных препаратах см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

https://t.me/medknigi

Применение плазмафереза

Плазмаферез является методом эфферентной терапии, способствует удалению из организма избытка аутоантител, в том числе миозитспецифических, обладает иммуномодулирующим и дезинтоксикационным действием.

Плазмаферез показан больным с тяжелым течением дермато/полимиозита, рефрактерным к вышеизложенным методам лечения, а также при сочетании полимиозита с другими системными заболеваниями соединительной ткани и выраженной системной патологией. Плазмаферез проводится на фоне продолжающегося лечения глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами. Сеансы плазмафереза выполняются через 1–2 дня, количество процедур окончательно не определено, но их 4–5. Плазмаферез может проводиться также во время пульс-терапии метилпреднизолоном (см. выше, раздел о лечении глюкокортикостероидами).

Лечение кальциноза и улучшение метаболизма мускулатуры

Кальциноз является достаточно характерным признаком дермато/полимиозита, отложение кальция происходит обычно в пораженных тканях, в которых ранее отмечались воспалительные или воспалительно-некротические изменения. Кальцинаты наблюдаются чаще при ювенильном дермато/полимиозите, а также в поздних стадиях заболевания у взрослых. Кальцинаты располагаются в мягких тканях, подкожно, вокруг мышечных волокон, в периартикулярных тканях, на сгибательных поверхностях пальцев рук, в области ягодиц, в зонах микротравматизации над локтевыми и коленными суставами, в самих пораженных мышцах. Иногда кальцинаты множественные, поражают обширные участки, могут быть резко болезненны, а вовлечение в процесс периартикулярных зон приводит к значительному ограничению подвижности суставов. Подкожно расположенные очаги кальцификации могут вскрываться, при этом выделяется белая крошковатая масса, возможно изъязвление и нагноение этих участков. Глубоко расположенные очаги кальцификации выявляются при рентгенологическом исследовании.

К сожалению, эффективных методов лечения кальциноза не существует.

Кальциноз в мышцах и подкожной клетчатке лечится путем внутривенного капельного введения двунатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты. Разовую дозу препарата (250 мг) растворяют в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы. Указанный раствор вводят ежедневно в течение 5 дней с 5-дневным перерывом (курс лечения — 15 вливаний) под контролем содержания кальция в крови, так как возможны быстрое его снижение и развитие тетании. Курсы лечения повторяют 3 раза в год.

Существует мнение об уменьшении кальциноза при лечении *колхицином* внутрь по 0,65 мг 3 раза в день, однако эффективность проблематична, сроки лечения не определены.

Сообщается о возможности применения антагонистов кальциевых каналов, в частности, *дилтиазема* в суточной дозе 240–480 мг.

При небольших поверхностных кальцинатах некоторый положительный эффект можно получить при местном использовании *диметилсульфоксида* (димексида) с трилоном В. Любопытно, что иногда (довольно редко) происходит спонтанная резорбция кальцинатов.

В комплекс лечебных мероприятий при дермато/полимиозите можно включать препараты, которые могут оказывать положительное влияние (правда, маловыраженное) на метаболизм в пораженных мышцах. Следует заметить, что исследований по этому поводу с позиций доказательной медицины не проводилось, общепринятых рекомендаций не существует и назначение нижеприведенных препаратов, конечно, не является обязательным.

Это направление в лечении больного имеет лишь вспомогательное значение в комплексной терапии дерматомиозита, можно рекомендовать следующие средства:

- *ретаболил* — назначается по 1 мл 5 % раствора 1 раз в 2 недели внутримышечно, курс лечения — 3–4 инъекции;
- *рибоксин* — выпускается в таблетках по 0,2 г, назначается по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2 месяцев;
- *карнитин* — назначается внутрь по 1–2 чайные ложки 205 раствора 2 раза в день в течение 2 месяцев;
- *АТФ*, натриевая соль — назначается внутримышечно по 1–2 мл 1 % раствора 1 раз в день в течение 30 дней;
- *фосфаден* — назначается внутримышечно по 2 мл 2 % раствора 2–3 раза в день в течение 3–4 недель, а затем внутрь по 0,05 г 2–3 раза в день в течение 2–3 недель.

https://t.me/medknigi

Лечебная физкультура и массаж

Лечебная физкультура играет важную роль в предотвращении деформаций. В острой фазе заболевания следует ежедневно выполнять пассивные движения в суставах в полном объеме, а при необходимости проводить иммобилизацию для профилактики деформаций, обусловленных укорочением мышц (таких как конская стопа). Позднее следует перейти к активным движениям. В программу реабилитации может быть включено и восстановление функции пораженных мышц.

Большую роль в реабилитации больных и улучшении функционального состояния пораженной мускулатуры играет массаж. Приступать к массажу следует только при достижении положительного терапевтического эффекта от лечения глюкокортикоидами и исчезновении болезненности и отека мышц. Обычно это возможно через 2—3 месяца от начала лечения, а иногда и позже. Массаж должен быть неглубоким, не слишком энергичным. Полезно обучить больного приемам самомассажа.

Лечебная гимнастика (физкультура), массаж особенно важны при выраженном фиброзе мышц и развитии контрактур.

К физиотерапевтическому лечению следует относиться очень осторожно, можно пытаться применить некоторые физиотерапевтические процедуры (электрофорез с гиалуронидазой, лидазой, парафиновые аппликации), но при абсолютной уверенности в отсутствии злокачественного заболевания и активности дермато/полимиозита.

Следует заметить, что физиолечение дермато/полимиозита не разработано и практически не применяется.

Диспансерное наблюдение

Все больные подлежат диспансерному наблюдению, которое осуществляет ревматолог, а при его отсутствии — терапевт.

Больные должны осматриваться 4 раза в год. Во время каждого посещения больной должен быть тщательно обследован. Наряду с общим осмотром производится общий анализ крови и мочи, а также биохимический анализ крови, включающий определение билирубина, аминотрансфераз, креатинфосфокиназы, альдолазы, лактат-дегидрогеназы, щелочной фосфатазы, глюкозы, натрия, калия, креатинина, мочевины.

ЭКГ производится при каждом плановом посещении врача. Рентгеноскопия легких, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек — 1 раз в год. Осмотр окулиста и ЛОР-врача рекомендуется 1 раз в год.

Во время диспансеризации осуществляется контроль за поддерживающей терапией, анализируется ее эффективность и переносимость, осуществляется мониторинг за возможными побочными эффектами. Решаются также вопросы трудоспособности, в случае необходимости оформляется группа инвалидности.

Онкологический осмотр производится 1 раз в год.

Дерматомиозит и беременность

Многие ревматологи считают, что беременность при дерматомиозите противопоказана, так как течение заболевания ухудшается, а беременность часто спонтанно прерывается. Однако в ряде случаев, при правильно проводимой глюкокортикостероидной терапии, достижении неактивной фазы заболевания удается довести беременность до благополучного финала — рождения здорового ребенка. Во время беременности из лекарственных препаратов разрешается прием только глюкокортикостероидов. Цитостатики, нестероидные противовоспалительные средства, аминохинолиновые соединения запрещаются. Беременные женщины осматриваются терапевтом (ревматологом) и гинекологом 1 раз в месяц.

https://t.me/medknigi

84 Лечение системной склеродермии

Системная склеродермия (системный прогрессирующий склероз) — системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, иммунное воспаление, генерализованный фиброз с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, сердце, органы пищеварения, почки).

Согласно национальному руководству России «Ревматология» (2008), заболеваемость системной склеродермией колеблется от 3,7 до 20,0 случаев на 1 млн. населения, а распространенность составляет 240–290 человек на 1 млн. населения. Склеродермией болеют преимущественно женщины, в 7 раз чаще по сравнению с мужчинами в основном в возрасте 30–50 лет.

Этиология заболевания неизвестна. Определенную роль в развитии болезни играет наследственно-генетическая предрасположенность.

Основные **патогенетические факторы** известны и учитываются в лечении больных:

- гиперфункция фибробластов с гиперпродукцией коллагена, чрезмерным отложением коллагена и усиленным фиброзообразованием в коже и внутренних органах;
- гиперпродукция фиброзиндуцирующих цитокинов ИЛ-17, ИЛ-4, ИЛ-6 и провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8;
- чрезмерная активность факторов роста: трансформирующего фактора роста-β и соединительнотканного фактора роста. Трансформирующий фактор роста-β продуцируется активными лимфоцитами, стимулирует образование фиброза и синтез соединительнотканного фактора роста фибробластами, гладкомышечными клетками и эндотелиоцитами сосудов. В свою очередь, соединительнотканный фактор роста стимулирует гиперпродукцию коллагена фибробластами и фибронектина-гликопротеина, связывающего фибробласты с коллагеновым матриксом, что приводит к уменьшению деградации коллагена и его накоплению;
- генерализованное поражение и нарушение функционирования системы микроциркуляции с развитием склеродермической микроангиопатии;
- нарушение гуморального и клеточного звеньев иммунитета, гиперпродукция антинукленарных аутоантител, развитие иммуновоспалительного процесса.

Диагностические критерии

Диагностические критерии системной склеродермии (Н. Г. Гусева, 2004)

Основные диагностические признаки:

- склеродермическое поражение кожи;
- синдром Рейно, дигитальные язвочки/рубчики;
- суставно-мышечный синдром (с контрактурами);
- остеолиз;
- кальциноз;
- базальный пневмофиброз;
- кардиосклероз с нарушениями ритма и проводимости;
- склеродермическое поражение пищеварительного тракта;
- наличие специфических антинуклеарных антител (анти-Scl-70 и антицентромерные антитела);
- капилляроскопические признаки (по данным широкопольной капилляроскопии).

Дополнительные диагностические признаки:

- гиперпигментация кожи;
- телеангиэктазии;
- трофические нарушения;
- полиартралгии;
- полисерозит (чаще адгезивный);
- хроническая нефропатия;
- полиневрит, тригеминит;
- потеря массы тела более 10 кг;
- увеличение СОЭ более 20 мм/час;
- гипергаммаглобулинемия более 23 %;
- наличие антител к ДНК или АНФ;
- наличие ревматоидного фактора.

Среди основных диагностических признаков склеродермии Н. Г. Гусева в первую очередь называет склеродермическое поражение кожи, последовательно проходящее стадии плотного отека, индурации и атрофии, с преимущественной локализацией в области лица (маскообразность, кисетообразные морщины вокруг рта, тонкие губы, истонченная спинка носа, отсутствие мимики) и в области кистей рук (склеродактилия — плотный симметричный отек кистей, особенно пальцев,

«сосискообразные» пальцы, затруднение активных движений пальцев кисти, возможны сгибательные контрактуры, возможно образование кальцинатов под кожей пальцев, в мягких тканях кисти, в последующем трофические нарушения кожи, изъязвления, рубцы).

Для постановки достоверного диагноза системной склеродермии необходимо наличие любых трех основных диагностических признаков или одного из них (если это склеродермическое поражение кожи, остеолиз ногтевых фаланг или характерные поражения пищеварительного тракта) в сочетании с тремя и более дополнительными признаками.

Диагностические критерии системной склеродермии Американской коллегии ревматологов (1980)

А. Большой критерий

1. Проксимальная склеродермия — симметричное утолщение, уплотнение и индурация кожи пальцев и кожи проксимальнее пястнофаланговых и плюснефаланговых суставов. Изменения могут поражать всю конечность, лицо, шею, туловище (грудную клетку и живот).

Б. Малые критерии

1. Склеродактилии — перечисленные выше изменения, локализованные на пальцах.
2. Рубцы на кончиках пальцев или потеря вещества подушечек пальцев: глубокие западения в области кончиков пальцев в связи с потерей ткани подушечек пальцев вследствие ишемии.
3. Двусторонний базальный пневмофиброз: при стандартном рентгенологическом исследовании определяются двусторонние сетчатые или линейно-нодулярные тени, наиболее выраженные в базальных отделах легких, или диффузные изменения по типу «сотовых легких» (изменения не должны быть связаны с первичным заболеванием легких).

Для постановки диагноза системной склеродермии необходим большой критерий или два малых критерия (при этом чувствительность — 97 %, специфичность — 98 %).

Большую роль в диагностике системной склеродермии играет обнаружение в крови определенных видов склеродермических антител — антицентромерных антител, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител.

I. Антицентромерные антитела

Антицентромерные антитела распознают и реагируют со следующими основными центромерными нуклеопротеинами:

- специфичный центромерный 17-кДа-белок, подобный Н3-гистону;
- 80-кДа-белок, связывающий альфоидную ДНК;
- 140-кДа-хромосомный компонент кинетохора;
- 312-кДа-кинезин-подобный моторный протеин;
- 400-кДа-белок, который аккумулируется в ядерном матриксе в S-фазу и входит в состав кинетохора в позднюю стадию G2.

Определение антицентромерных антител производится методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью клеток НЕр-2 (дискретный крапчатый тип свечения), в норме титр антицентромерных антител < 1 : 160. При склеродермии титры повышены у 30 % больных (чаще — при лимитированной форме). Специфичность определения антицентромерных антител при склеродермии достигает 90—99 %. Антицентромерные антитела у больных с синдромом Рейно без клиники системной склеродермии могут быть предвестниками ее развития. Определение антицентромерных антител особенно полезно для диагностики синдрома CREST (кальциноз [Calcinosis] + синдром Рейно [Raynaud's] + нарушение моторики пищевода [Esophageal dysmotility] + склеродактилия [Sclerodactyly] + телеангиэктазии [Teleangiectasia]).

II. Антитела к антигену Scl-70

Антитела к Scl-70 реагируют с топоизомеразой-I (основной негистоновый хромосомный белок с молекулярной массой 70 кДа).

Стандартными методами определения антител к Scl-70 являются метод контриммуноэлектрофореза и метод двойной иммунодиффузии, но чаще применяется менее трудоемкий метод иммуноферментного анализа. В норме уровень антител к Scl-70< 25 Ед/мл.

Специфичность определения антител к Scl-70 для диагностики системной склеродермии составляет 90—100 %, чувствительность — 20—40 %. Наличие антител к Scl-70 в крови больных резко увеличивает вероятность развития легочного фиброза.

III. Антинуклеолярные антитела

Антинуклеолярные антитела — это гетерогенная группа антител, включающая антитела к U3-рибонуклеопротеину, семейству РНК-полимераз I, II, II, к PM-Scl, Th/T0.

Определение антинуклеолярных антител производится методом непрямой иммунофлюоресценции, характерен нуклеолярный тип свечения.

Антинуклеолярные антитела имеют высо-

Таблица 84.1. Клинические формы системной склеродермии

Клиническая форма	Характерные признаки
«Пресклеродерма»	Синдром Рейно, капилляроскопические изменения, специфические аутоантитела
Диффузная форма	Развитие кожных изменений в течение 1 года после появления синдрома Рейно Вовлечение кожи дистальных и проксимальных (выше локтевых и коленных суставов) отделов конечностей и туловища Наличие симптома трения сухожилий Раннее развитие интерстициального заболевания легких, олигоурического поражения почек, диффузного поражения ЖКТ и вовлечение миокарда Расширение и редукция капилляров ногтевого ложа Антитела к топоизомеразе-1 (Scl-70)
Лимитированная форма	Синдром Рейно в течение многих лет предшествует другим симптомам болезни Вовлечение кожи ограничивается дистальными отделами конечностей (дистальней локтевых и коленных суставов) и лицом Позднее развитие легочной гипертензии с или без интерстициального заболевания легких, кальцинаты и поражение ЖКТ Высокая частота антицентромерных антител Расширение капилляров ногтевого ложа, обычно без редукции Выявление антицентромерных антител
Склеродермия без склеродермии (Scleroderma sine scleroderma) (висцеральная форма)	Синдром Рейно есть/нет Нет уплотнения кожи Начало болезни с легочного фиброза, склеродермического почечного криза, поражения сердца и ЖКТ Могут выявляться антинуклеарные антитела, анти-Scl-70
Перекрестная форма (overlape-syndrome)	Сочетание клинических признаков СД и одного или нескольких системных заболеваний соединительной ткани
Ювенильная форма	Начало болезни до 16 лет Поражение кожи нередко по типу очаговой или линейной (гемиформа) склеродермии Склонность к образованию контрактур, возможные аномалии развития конечностей Умеренная висцеральная патология по данным инструментальных методов
Индуцированная склеродермия	Распространенное, чаще диффузное поражение кожи (индурация), иногда в сочетании с сосудистой патологией, развившееся после воздействия химических и других факторов внешней среды

кую специфичность, но низкую чувствительность. Наибольшее значение придают определению рибонуклеопротеиновых антител (к U3-рибонуклеопротеину). Эти антитела выявляются у больных с диффузной формой заболевания, первичной формой легочной гипертензии, поражением мышц.

Классификация системной склеродермии

Н. Г. Гусева (2008) предлагает выделять клинические формы, варианты течения и стадии системной склеродермии. Клинические формы представлены в **табл. 84.1**.

В **табл. 84.2** представлены варианты течения системной склеродермии.

В **табл. 84.3** представлены данные по оценке активности системной склеродермии в соответствии с рекомендациями Европейской группы по изучению системной склеродермии.

Выраженность уплотнения кожи оценивают пальпаторно, используя метод так называемого кожного счета по 4-балльной системе в 17 областях (лицо, грудь, живот и симметричные отделы конечностей). Оценка в баллах кожного счета следующая:

- 0 — отсутствие изменений;
- 1 — незначительная плотность кожи (собирается в складку);
- 2 — плотность кожи умеренная (собирается в складку с трудом);
- 3 — выраженная плотность кожи (доскообразная, в складку не собирается).

Области кожного счета включают:

- пальцы правой и левой кисти (2 области);

https://t.me/medknigi

Таблица 84.2. Варианты течения системной склеродермии

Вариант течения	Характеристика
1. Острое (быстро прогрессирующее) течение	• Характерно развитие генерализованного фиброза кожи (диффузная форма) и поражения внутренних органов (сердца, легких, почек) в первые 1-2 года от начала заболевания • Раньше эта форма заканчивалась обычно летальным исходом, в настоящее время жизненный прогноз на фоне адекватной терапии улучшился
2. Подострое (умеренно прогрессирующее) течение	• Развитие заболевания не столь катастрофично, как при остром течении, в течение 1-го года обнаруживают не более 4-5 симптомов болезни • Выражены клинические и лабораторные признаки иммунного воспаления (плотный отек кожи, артрит, миозит) • Нередки overlap-синдромы
3. Хроническое (медленно прогрессирующее) течение	• Характерно преобладание сосудистой патологии в начале заболевания – многолетний синдром Рейно, постепенно развиваются умеренные изменения кожи (лимитированная форма), нарастает выраженность сосудистых ишемических расстройств, висцеральной патологии (поражение пищеварительного тракта, легочная гипертензия)

- тыльные поверхности правой и левой кисти (2 области);
- предплечья правое и левое (2 области);
- плечи правое и левое (2 области);
- бедра правое и левое (2 области);
- стопы правая и левая (2 области);
- лицо (1 область);
- передняя поверхность грудной клетки (1 область);
- живот (1 область).

Для оценки активности системной склеродермии согласно рекомендациям Европейской группы (таблица 3) баллы суммируют: максимально возможный балл — 10, при количестве баллов 3 и более заболевание расценивают как активное, менее 3 — как неактивное.

В **табл. 84.4** представлены степени активности по Н. Г. Гусевой (2004). Они больше подходят для практического врача.

Стадии системной склеродермии (Н. Г. Гусева, 2004)

Стадия I (начальная) — характеризуется начальными симптомами болезни: вазомоторными нарушениями (синдром Рейно), полиартралгия-

Таблица 84.3. Оценка активности системной склеродермии

Параметр	Балл	Характеристика
Кожный счет >14	1	Используется модифицированный кожный счет, оцениваемый в баллах от 0 до 3 в 17 областях тела Максимальный балл во всех областях – 51
Склередема	0,5	Утолщение мягких тканей, преимущественно на пальцах, за счет индурации кожи
Кожа	2	Ухудшение кожных проявлений за последний месяц, со слов пациента
Дигитальные некрозы	0,5	Активные дигитальные язвы или некрозы
Сосуды	0,5	Ухудшение сосудистых проявлений в течение последнего месяца, со слов пациента
Артриты	0,5	Симметричная припухлость суставов
Снижение ДССО	0,5	ДССО < 80% от нормального уровня
Сердце/легкие	2	Ухудшение сердечно-легочных проявлений за последний месяц, со слов пациента
СОЭ>30 мм/ч	1,5	Определенное по методу Вестергрена
Гипокомплементемия	1	Снижение уровня С3- или С4-компонентов комплемента

Примечание. ДССО – диффузионная способность легких для оксида углерода.

https://t.me/medknigi

Таблица 84.4. Степени активности системной склеродермии (Н.Г.Гусева, 2004)

Степень активности	Характеристика
Минимальная (I ст.)	• Преобладание в картине заболевания функциональных вазоспастических (синдром Рейно), дистрофических, склеротических изменений различной локализации • Обычно хроническое течение болезни • СОЭ < 20 мм/ч, уровень γ-глобулинов до 25%
Умеренная (II ст.)	• Преобладание пролиферативных изменений (индурация кожи, индуративно-пролиферативный полиартрит, адгезивный плеврит, интерстициальный миокардит, кардиосклероз, эзофагит, дуоденит и другие проявления) • Острое течение, подострое или обострение хронического • СОЭ – 20-35 мм/ч, увеличение γ-глобулинов до 25-30%
Максимальная (III ст.)	• Лихорадка, преобладание экссудативных явлений (плотный отек кожи, капилляриты, экссудативный полиартрит, пневмонит, миокардит, дуоденит, острая склеродермическая нефропатия и др.) • Обычно острое течение • СОЭ > 35 мм/ч, СРП > 4 г/л, фибриноген > 50 г/л, ЦИК ≥ 300 ед., γ-глобулины ≥ 30%

ми и артритом (чаще при подостром течении), реже — кожными, висцеральными или общими проявлениями. Длительность этой стадии колеблется от нескольких недель при остром течении до нескольких лет — при хроническом. На этой стадии у большинства больных имеется 1–3 локализации болезни, и она наиболее перспективна для лечения.

Стадия II (стадия генерализации) — характеризуется полисиндромностью клинической картины, у большинства больных имеется выраженный комплекс периферических и висцеральных проявлений, диагностика обычно не затруднена в связи с генерализованной симптоматикой болезни. Эффективность лечения менее отчетлива на этом этапе, но все-таки может быть достигнута при симптоматической, комплексной, длительной терапии.

Стадия III (поздняя, терминальная) — характеризуется далеко зашедшими фиброзно-склеротическими, дистрофическими и сосудисто-некротическими изменениями в различных органах и тканях, тяжелым состоянием больных в связи с множеством выраженных клинических проявлений и клинико-функциональной недостаточностью одного или нескольких органов. Лечение на этой стадии обычно неэффективно, проводится лишь симптоматическая и поддерживающая терапия.

Лечебная программа

Основными принципами лечения системной склеродермии являются:

- раннее начало;
- патогенетическая обоснованность с воздействием на основные факторы патогенеза (применение противофиброзных препаратов для ингибирования интенсивного фиброзообразования; применение глюкокортикоидов и цитостатиков с целью подавления аутоантителообразования и иммунного воспаления; использование лекарственных средств, нормализующих тонус сосудов и систему микроциркуляции — вазодилататоров и антиагрегантов);
- комплексность;
- дифференцированный подход к назначению лекарственных препаратов с учетом стадии, степени активности, формы заболевания, характера и выраженности висцеральных поражений;
- длительное применение патогенетических лекарственных препаратов, позволяющих стабилизировать состояние больных и замедлить прогрессирование болезни.

Основные цели лечения системной склеродермии можно сформулировать следующим образом:

- купирование выраженной активности патологического процесса и перевод заболевания в неактивную фазу, т. е. достижение клинико-лабораторной ремиссии;
- коррекция сосудистых нарушений, профилактика их осложнений, улучшение системы микроциркуляции;
- уменьшение фиброза и замедление его прогрессирования;
- улучшение качества жизни;
- улучшение жизненного прогноза, увеличение продолжительности жизни.

Основные показания к госпитализации больных:

- впервые выявленная системная склеродермия,

https://t.me/medknigi

особенно диффузная форма в ранней стадии для проведения лечения и разработки лечебных мероприятий на амбулаторном этапе;
- обследование с целью уточнения диагноза в случае предполагаемой системной склеродермии;
- тяжелое течение склеродермии с прогрессирующим синдромом Рейно, рецидивирующими язвенно-некротическими поражениями кистей и стоп, гангреной пальцев кистей и стоп;
- тяжелые прогрессирующие висцеральные поражения (фиброзирующий альвеолит, легочная гипертензия; сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, экссудативный перикардит; поражение желудочно-кишечного тракта — атония желудка, синдром мальабсорбции, кровотечения, склеродермический эзофагит);
- развитие склеродермического почечного криза со злокачественной артериальной гипертензией и нарушением функции почек;
- выраженная анемия (для лечения и дифференциальной диагностики, выявления причины анемии).

Лечебная программа при системной склеродермии включает следующие направления.

1. Режим больного.
2. Антифиброзная терапия.
3. Лечение гормональными (глюкокортикостероидами) и негормональными (цитостатические средства) иммунодепрессантами.
4. Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.
5. Сосудистая терапия (применение вазодилатирующих гипотензивных препаратов и антиагрегантов).
6. Антиоксидантная терапия.
7. Экстракорпоральные методы лечения.
8. Дифференцированная терапия с учетом поражения внутренних органов.
9. Локальная терапия, физиотерапия, массаж, лечебная физкультура.
10. Санаторно-курортное лечение.

Режим больного

Больного следует обязательно информировать о необходимости соблюдать определенный режим. Он должен избегать психоэмоциональных стрессовых ситуаций, длительного воздействия холода. Необходимо тепло одеваться, особенно в морозную погоду. Зимой следует носить шерстяные рукавицы и теплую обувь, шерстяные носки. Противопоказано активное пребывание на солнце. Больной должен прекратить курение и прием алкоголя, не следует злоупотреблять кофе и препаратами, вызывающими сосудистый спазм (симпатомиметики, эрготамин, β-адреноблокаторы, не обладающие вазодилатирующими свойствами, и др.).

Антифиброзная терапия

Как указывалось ранее, в патогенезе системной склеродермии огромное значение имеет резкое повышение активности фибробластов и гиперпродукция коллагена. Поэтому применение антифиброзных препаратов является патогенетически обоснованным.

Лечение D-пеницилламином

Основным антифиброзным препаратом, применяемым для лечения системной склеродермии, является D-пеницилламин. Небольшим антифиброзным эффектом обладают также мадекассол, диуцифон, ферментативные препараты лидаза и ронидаза, колхицин, диметилсульфоксид, унитиол.

D-пеницилламин является основным антифиброзным препаратом и, как показали исследования с позиций доказательной медицины, базисным, болезнь-модифицирующим препаратом, что объясняется следующими *механизмами действия*:
- воздействие на фибробласты и гладкомышечные клетки на внутриклеточном уровне, подавление синтеза коллагена и предотвращение его выхода из фибробластов, ингибирование поперечного связывания коллагеновых волокон, предупреждение избыточного образования фибриллярного коллагена III типа, замедление созревания коллагена;
- образование комплексных соединений с медью, удаление меди из организма, что приводит к активации коллагеназы (медь — ингибитор коллагеназы), в свою очередь активация коллагеназы вызывает распад коллагена;
- нарушение созревания коллагена, что ускоряет и облегчает его распад;
- иммуносупрессивное воздействие D-пеницилламина объясняется подавлением субпопуляции Т-лимфоцитов-хелперов, что нарушает антителообразование; кроме того, D-пеницилламин увеличивает содержание в коллагене сульфгидрильных групп, связывающих C1-компонент комплемента, что обусловливает меньшее участие всей системы комплемента в развитии иммунного воспаления. В итоге проявляется иммуносупрессивное действие D-пеницилламина.

Основные *показания* к назначению D-пеницилламина при системной склеродермии:

- ранняя стадия диффузной склеродермии;
- быстро прогрессирующая системная склеродермия;
- развитие фиброзных изменений внутренних органов (пневмофиброза, кардиосклероза).

D-пеницилламин выпускается в виде препаратов *пеницилламин* в таблетках по 250 мг и капсулах по 150 и 250 мг и *купренил* в таблетках по 250 мг. Установлено, что антифиброзный эффект пеницилламина развивается при применении его в суточной дозе 450–900 мг. Рекомендуется начинать лечение с первоначальной дозы, как указывает В. А. Насонова (1989), от 150 до 300 мг в течение 2 недель, а затем повышать дозу каждые 2 недели на 300 мг и довести до максимальной дозы 1800 мг. Однако терапевтический эффект может проявиться и на дозе 450–900 мг/сут. В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) рекомендуется принимать дозу 450–900 мг/сут не менее 6–12 месяцев, затем постепенно снижать до поддерживающей дозы 250–300 мг/сут и принимать ее в течение 2–5 лет. В клинических рекомендациях «Ревматология» (2010) Ассоциации ревматологов России указывается, что эффективная доза препарата составляет 250–500 мг/сут. Следует отметить, что клинический эффект пеницилламина начинает проявляться не ранее 2–3 месяцев лечения.

В медицинской научной литературе уже давно описаны положительные результаты лечения D-пеницилламином. Steen и соавт. (1982) показали, что у больных ранней диффузной склеродермией лечение D-пеницилламином приводило к уменьшению выраженности и распространенности уплотнения кожи. Большой интерес представляет исследование Jimenez и Sigal (1991), продолжавшееся 15 лет. Авторы четко установили, что под влиянием лечения D-пеницилламином у 97 % больных системной склеродермией прекратилось прогрессирование заболевания, повысились эластичность и мягкость кожи, даже уменьшилась распространенность кожных поражений. Кроме того, не наблюдалось прогрессирования легочного пневмосклероза. Сходные результаты наблюдали Sattar и соавт. (1987). De Clerck и соавт. (1987) в многолетнем исследовании показали, что пеницилламин препятствует и развитию. и прогрессированию интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Аналогичные выводы сделаны также Steen и соавт. (1985), Halberg и соавт. (1997). Установлено также, что лечение D-пеницилламином оказывает протективное действие в отношении развития почечного криза (Steen и соавт., 1998). 5-летняя выживаемость больных, получавших D-пеницилламин, составила 88 % и была достоверно выше по сравнению с больными, его не получавшими (66 %).

Установлено также, что длительная терапия D-пеницилламином приводит к уменьшению суставно-мышечных проявления (объем движений в суставах увеличивается), уменьшению синдрома Рейно и трофических нарушений, к появлению положительной динамики со стороны миокарда, уменьшению поражения пищеварительной системы.

Однако при лечении D-пеницилламином возможно развитие *побочных эффектов*:

- артралгия;
- кожные сыпи, дерматиты, волчаночноподобный синдром, алопеция;
- лейкопения, тромбоцитопения;
- периферическая полинейропатия в связи с возможным развитием дефицита витамина B_6 (витамин B_6 целесообразно применять внутрь в дозе 25–50 мг/сут во время лечения D-пеницилламином);
- повышение температуры тела;
- поражение почек с развитием протеинурии (в тяжелых случаях — нефротического синдрома, гематурии);
- тошнота, рвота, боли в эпигастрии;
- аллергические реакции.

Наиболее опасными побочными эффектами D-пеницилламина являются поражение почек и угнетающее влияние на систему кроветворения. При развитии побочных действий D-пеницилламина надо решать вопрос о снижении дозировки или даже о его отмене. Если нефротический синдром не исчезает после отмены D-пеницилламина, необходимо провести его лечение глюкокортикостероидами.

Следует отметить, что в рекомендованных выше дозах пеницилламин переносится хорошо и больные получают его многие годы. В ходе лечения – делать общий анализ крови в первые 6 недель еженедельно, затем 1 раз в месяц.

Лечение мадекассолом

Мадекассол — экстракт растения Centella asiatica, произрастающего в Южной Африке и на Мадагаскаре, содержит азиатиковую и мадекассоновую кислоты. Препарат ингибирует синтез коллагена и других компонентов соединительной ткани, стабилизирует лизосомальные мембраны. Назначается в таблетках по 10 мг 3 раза в день (возможно повышение дозы до 60 мг/сут), а также в виде мази на область язв в течение 1 месяца (Н. Г. Гусева, 2004).

https://t.me/medknigi

Лечение дауцифоном

Дауцифон — противолепрозный препарат, оказывающий, кроме того, иммуномодулирующее и умеренное антифиброзное действие. Для лечения больных системной склеродермией применяется по 0,1–0,2 г 3 раза в день. Детального изучения препарата при склеродермии с позиций доказательной медицины не производилось.

Лечение ферментативными препаратами

Ферментативные препараты воздействуют на систему гиалуроновая кислота — гиалуронидаза и замедляют фиброзообразование. Эти препараты применяются при хроническом течении склеродермии и при очаговой склеродермии.

Противопоказаниями к назначению ферментативных препаратов является высокая активность процесса и резко повышенная сосудистая проницаемость.

Лидаза — препарат, содержащий гиалуронидазу, получен из семенников крупного рогатого скота. Вызывает расщепление гиалуроновой кислоты до глюкозамина и глюкуроновой кислоты и уменьшает ее вязкость.

Лечение лидазой проводится повторными курсами по 64 УЕ (в 1 мл 0,5 % раствора новокаина) подкожно или внутримышечно. Инъекции делают через день, на курс 12–14 инъекций.

Лидаза противопоказана при язвенной болезни, склонности к геморрагиям, почечной недостаточности.

Лидаза применяется также в виде электрофореза в целях воздействия на кожно-суставные проявления ССД. Для этого можно использовать следующую методику: 64 УЕ лидазы растворяют в 30 мл дистиллированной воды, добавляют 4–5 капель 0,1 н. раствора хлористоводородной кислоты и вводят с раздвоенного электрода (анода) на два сустава; длительность сеанса 20–30 мин.

Ронидаза — препарат гиалуронидазы для наружного применения, получен из семенников крупного рогатого скота.

Препарат применяется следующим образом. Порошок ронидазы наносят на увлажненную стерильным изотоническим раствором натрия хлорида стерильную марлевую салфетку (сложенную в 4–5 слоев), которую накладывают на пораженный участок, покрывают вощеной бумагой и фиксируют мягкой повязкой. Количество ронидазы зависит от площади пораженной поверхности и составляет 0,5 г и более на один прием. Повязку можно оставить на 16–18 ч. При высыхании повязки ее вновь увлажняют и добавляют такое же количество ронидазы. Назначают ежедневно в течение 15–60 дней. При длительном применении делают перерывы на 3–4 дня после каждых 2 недель лечения. Препарат хорошо переносится. Редко бывают аллергические реакции.

Аппликации диметилсульфоксида

Диметилсульфоксид (ДМСО) обладает обезболивающим и противовоспалительным действием, вызывает бактериостатический эффект, хорошо проникает через кожу и способен проводить через нее различные препараты (антибиотики, глюкокортикоиды, НПВС и др.), а также угнетать пролиферацию фибробластов и таким образом тормозить развитие соединительной ткани.

Местно на наиболее пораженные области (кисти, стопы и др.) рекомендуется использовать 50–70 % раствор ДМСО в виде аппликаций, курс лечения — 10–30 аппликаций по 30–40 мин. При хорошей переносимости назначают повторные курсы или длительное, в течение года, применение ДМСО.

Для повышения эффективности местного лечения ДМСО его можно сочетать с вазоактивными веществами, например, с раствором никотиновой кислоты (накладывают на кисти аппликацию 50 % раствора ДМСО в сочетании с 0,8 мл 1 % раствора никотиновой кислоты) или андекалином (ангиотрофином). При применении никотиновой кислоты отмечается потепление конечностей, уменьшение зябкости, акроцианоза, отека кожи, улучшается микроциркуляция. При сочетанном применении ДМСО и продектина улучшается микроциркуляция.

Иногда на месте аппликации димексида появляется раздражение кожи, которое исчезает при уменьшении концентрации препарата, смазывании кожи витаминизированными кремами; в течение 2 ч после процедуры не рекомендуется мыть руки.

Лечение колхицином

Колхицин — алкалоид клубней безвременника великолепного, применяется для купирования острого приступа подагры (см. главу «Лечение подагры»), лечения амилоидоза (снижает образование амилоидных фибрилл), лечения средиземноморской лихорадки (периодической болезни). В 1974 г. Alarcon-Segovia D. и соавт. установили нормализующее влияние колхицина на коллагенообразование (тормозит синтез коллагена), поэтому стали применять колхицин для лечения

склеродермии. При лечении склеродермии колхицином кожа становится более эластичной, улучшаются трофика кожи, глотание, уменьшаются проявления синдрома Рейно.

Колхицин выпускается в виде препарата *Колхицин* в драже по 15,6 мг и в таблетках по 1 мг и в виде препарата *Колхикум-дисперт* в таблетках по 0,5 мг.

В. А. Насонова (1989) рекомендует начинать лечение колхицином в дозе 0,5 мг/сут и постепенно повышать до той дозы, при которой не наблюдается желудочно-кишечных расстройств. Следует учесть, что максимальная суточная доза колхицина составляет 3 мг, лишь при купировании острого приступа подагры допустима максимальная суточная доза 8 мг.

Н. Г. Гусева (2004) рекомендует для лечения системной склеродермии суточную дозу колхицина 2,0 мг. Колхицин следует принимать длительно, в течение нескольких месяцев. Эффективность колхицина обычно выражена лишь в ранней стадии болезни.

Длительное лечение колхицином не всегда возможно в связи с развитием *побочных эффектов*:

- желудочно-кишечные расстройства (наблюдаются наиболее часто): тошнота, рвота, боли в животе, исчезновение аппетита, диарея, нарушение функции печени (повышение содержания в крови аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы);
- развитие синдрома мальабсорбции с дефицитом витамина B_{12};
- депрессия, нейропатия;
- аллергические реакции — крапивница, кореподобная сыпь;
- лейкопения, нейтропения, гипопластическая анемия, тромбоцитопения (при длительном лечении);
- редко: азооспермия, нарушение функции почек, преходящая алопеция, миопатия.

При развитии выраженных побочных явлений необходимо уменьшить дозу колхицина или даже его отменить.

Лечение унитиолом

Унитиол является активным донатором сульфгидрильных групп, применяется в медицине обычно с дезинтоксикационной целью, при отравлениях органическими и неорганическими соединениями мышьяка, ртути, золота, хрома, кадмия, кобальта, меди, цинка, никеля, висмута, сурьмы, при отравлениях дихлорэтаном, 4-хлористым углеродом, сердечными гликозидами. Установлен положительный эффект унитиола при системной склеродермии, который, возможно, обусловлен способностью препарата связывать медь, что приводит к активации коллагеназы и под ее влиянием — к скорейшему распаду коллагена.

Унитиол выпускается в ампулах, содержащих 5 мл 0,5 % раствора препарата.

Лечение унитиолом улучшает функциональное состояние, может проявиться положительный эффект при полинейропатии. Методика лечения унитиолом системной склеродермии не разработана, детальных исследований по этому поводу не проводилось. Н. Г. Гусева (2004), С. Г. Левина (2002) называют унитиол в группе антифиброзных препаратов для лечения склеродермии. Можно рекомендовать внутримышечное введение унитиола по 5—10 мл через день, на курс 20—25 инъекций.

Возможные *побочные эффекты* унитиола: тошнота, рвота, тахикардия, повышение артериального давления, головокружение.

Нельзя применять лечение унитиолом при артериальной гипертензии.

Лечение гормональными и негормональными иммунодепрессантами

Этот раздел лечебной программы призван оказать воздействие на важнейшие факторы патогенеза системной склеродермии: дисбаланс В- и Т-лимфоцитов, гиперпродукцию аутоантител, избыток циркулирующих иммунных комплексов, иммунное воспаление.

Лечение глюкокортикостероидами

Глюкокортикостероиды обладают способностью ингибировать иммунный воспалительный процесс, гиперпродукцию аутоантител и в определенной степени тормозят избыточное фиброзообразование. В настоящее время назначение глюкокортикоидов производится при системной склеродермии по определенным показаниям с учетом степени активности и стадии заболевания, выраженности и локализации висцеральных поражений, характера течения болезни, причем характер течения является основным фактором для решения вопроса о назначении глюкокортикостероидов.

Н. Г. Гусева (2004) на основании своего богатого опыта ведения больных системной склеродермией и анализа литературных данных формулирует *показания к лечению глюкокортикостероидами системной склеродермии* следующим образом:

- острое и подострое течение заболевания с вы-

раженными иммунными и воспалительными изменениями (артрит, миозит, серозит, интерстициальный миокардит, интерстициальное поражение легких, увеличение СОЭ, СРП, циркулирующих иммунных комплексов, антинуклеарных антител и др.);
- обострение хронического течения системной склеродермии.

Методика применения глюкокортикостероидов:
- назначать глюкокортикостероиды при наличии показаний целесообразно в начальной стадии заболевания;
- начальная доза преднизолона обычно 20 мг/сут, она применяется до получения клинического эффекта и далее постепенно снижается (2,5 мг в 1–2 недели) до поддерживающей дозы 10–15 мг, которую при остром и подостром течении применять следует длительно (месяцами, годами), а при обострении хронической формы — короткими курсами (1–2 месяца);
- при наличии фиброзирующего альвеолита начальная доза преднизолона составляет 30–40 мг с последующим постепенным снижением при наступлении клинического эффекта. При фиброзирующем альвеолите лечение преднизолоном проводится в сочетании с D-пеницилламином и циклофосфамидом (см. далее);
- лечение преднизолоном при остром течении с характерным прогрессирующим, генерализованным фиброзированием различных органов и тканей необходимо комбинировать с базисным препаратом D-пеницилламином;
- при наличии у больного одновременно системной склеродермии и полимиозита преднизолон назначается в начальной дозе 40–50 мг/сут;
- при хроническом течении системной склеродермии с преобладанием склероза и атрофии тканей с выраженными сосудисто-трофическими нарушениями глюкокортикоиды не показаны (за исключением периода обострения);
- следует избегать назначения более высоких доз глюкокортикоидов, чем было рекомендовано выше, в связи с риском развития склеродермического почечного криза (Steen и соавт., 1994).

Под влиянием лечения глюкокортикоидами у больных системной склеродермией нормализуется температура тела, исчезают боли в суставах, мышцах, положительные изменения отмечаются со стороны кожи, внутренних органов, улучшается аппетит, прибавляется масса тела, нормализуются лабораторные (в том числе иммунологические) показатели или претерпевают значительную положительную динамику. Переносимость глюкокортикоидов удовлетворительная. В ходе лечения следует проводить мониторинг возможных системных побочных эффектов (артериальная гипертензия, стероидный сахарный диабет, кушингоидный синдром, остеопороз, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны). Следует отметить, что кушингоидный синдром при лечении глюкокортикостероидами системной склеродермии бывает редко. Полезно назначать ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг 1 раз в день), особенно при наличии эзофагита, гастрита, дуоденита.

Основные противопоказания к назначению глюкокортикостероидов: наличие активной инфекции, неконтролируемая артериальная гипертензия, наличие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, психические нарушения.

Лечение цитостатиками

В лечении системной склеродермии по разным показаниям применяются преимущественно такие негормональные иммунодепрессанты, как циклофосфамид, метотрексат, аминохинолиновые соединения, азатиоприн, циклоспорин. Как известно, негормональные иммунодепрессанты обладают способностью ингибировать аутоиммунные реакции, антителообразование, иммунный воспалительный процесс, но проявляют и непосредственно противовоспалительное действие, нарушая синтез провоспалительных цитокинов. Подробно механизм действия этих препаратов изложен в главах «Лечение ревматоидного артрита», «Лечение системных васкулитов».

Основными показаниями к назначению цитостатиков при склеродермии являются (Н. Г. Гусева, 2004):
- высокая активность и выраженное прогрессирование заболевания;
- фиброзирующий альвеолит;
- отсутствие эффекта от предшествующей терапии.

Лечение циклофосфамидом

Первоочередным и наиболее частым показанием к лечению циклофосфамидом является активный прогностически неблагоприятный фиброзирующий альвеолит и быстро прогрессирующее течение системной склеродермии.

Применяют циклофосфамид, как правило, в сочетании с преднизолоном, D-пеницилламином, иногда с плазмаферезом. Циклофосфамид назначают внутрь 2 мг/кг/сут или внутривенно капель-

но в виде пульс-терапии 1000 мг 1 раз в месяц. Внутривенное введение предпочтительнее перорального применения в связи с меньшей частотой побочных эффектов (в том числе геморрагического цистита). Пульс-терапию циклофосфамидом (1 раз в месяц) продолжают 6 месяцев, затем при положительной динамике спирографических показателей и рентгенологических данных интервал между сеансами пульс-терапии циклофосфамидом увеличивают до 2 месяцев, а при сохраняющемся и далее положительном эффекте — до 3 месяцев. Пульс-терапию циклофосфамидом при тяжелом фиброзирующем альвеолите необходимо проводить по меньшей мере в течение 2-х лет. В наиболее тяжелых случаях применяют комбинацию указанных препаратов с повторными сеансами плазмафереза. Доза D-пеницилламина в рекомендуемом комбинированном лечении составляет 300—600 мг/сут (Н. Г. Гусева, 2004).

Таким образом, схема лечения тяжело протекающего фиброзирующего альвеолита на начальном этапе выглядит следующим образом:

Преднизолон 30—40 мг/сут + D-пеницилламин 300—600 мг/сут + пульс-терапия циклофосфамидом (1000 мг внутривенно капельно 1 раз в месяц N 6) + плазмаферез.

В последующем, после улучшения состояния, дозы препаратов понижаются, лечение корригируется, как было указано выше. Под влиянием циклофосфамида не только улучшается общее состояние и функция легких, но и увеличивается выживаемость больных.

Побочные эффекты циклофосфамида см. подробно в главах «Лечение ревматоидного артрита» и «Лечение системного васкулита».

Лечение метотрексатом

Метотрексат больным системной склеродермией назначают при выраженном суставном синдроме в активной фазе болезни, а также при поражении мышц, включая перекрестную форму системной склеродермии (системная склеродермия + полимиозит или системная склеродермия + ревматоидный артрит). Установлено длительными наблюдениями за больными склеродермией, лечившимися метотрексатом, что метотрексат может улучшить состояние кожи, но не оказывает положительного влияния при поражении внутренних органов.

Метотрексат применяют по вышеперечисленным показаниям в дозе 7,5 мг/нед, при выраженном полимиозите возможно увеличение дозы до 15 мг/нед и даже больше. Лечение метотрексатом может продолжаться в течение 6 мес.-1 года и более.

Подробно о механизме действия и побочных эффектах метотрексата см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение азатиоприном

Азатиоприн в лечении системной склеродермии применяется редко, обычно при высокой активности, при наличии показаний к цитостатикам, в качестве альтернативного цитостатического препарата в связи с лучшей переносимостью. Нередко препарат назначается вместо циклофосфамида, когда больной уже находится на этапе поддерживающей терапии циклофосфамидом. Применяется азатиоприн в средних терапевтических дозах 150—200 кг/сут. О побочных эффектах азатиоприна см. в главе «Лечение системных васкулитов».

Лечение циклоспорином

Как было указано ранее, циклоспорин избирательно подавляет функцию Т-лимфоцитов, прежде всего Т-лимфоцитов-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, активно подавляет антителообразование и иммунное воспаление.

Контролируемые исследования показали положительную динамику поражения кожи у больных системной склеродермией, однако уменьшения клинических признаков органной патологии (прежде всего сердца и легких) не отмечалось. В связи с этим, а также в связи с выраженным нефротоксическим действием и частым развитием других побочных эффектов широкого распространения в лечении системной склеродермии циклоспорин не получил. Н. Г. Гусева (2004) указывает, что циклоспорин назначают при отсутствии эффекта от классической терапии системной склеродермии в дозе 2,5—3,9 мг/кг/сут после предварительного исследования функции почек и при отсутствии артериальной гипертензии. Следует помнить о возможности развития почечного криза у больных склеродермией при лечении циклоспорином (Clements и соавт., 1993; Denton и соавт., 1994).

О побочных эффектах циклоспорина см. подробно в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение аминохинолиновыми препаратами

Применение аминохинолиновых соединений в лечении системной склеродермии обусловлено их механизмом действия и определенным влиянием на патогенетические факторы заболевания.

https://t.me/medknigi

Подробно механизм действия аминохинолиновых соединений и их побочные эффекты изложены в главе «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь еще раз подчеркнем, что аминохинолиновые соединения обладают умеренным иммунодепрессантным, а также антиагрегантным (это особенно важно при склеродермии), антиоксидантным, гиполипидемическим действием.

Аминохинолиновые препараты обычно включают в комплексную терапию при хроническом течении системной склеродермии. К аминохинолиновым соединениям относятся хлорохин (делагил) и гидроксихлорохин (плаквенил).

Хлорохин применяется в дозе 0,25 г/сут, плаквенил — в дозе 0,2—0,4 г/сут. Лечение продолжается в течение года непрерывно, после чего больные переводятся на курсовое лечение в весенний и осенний периоды года.

В ходе лечения аминохинолиновыми соединениями следует проводить мониторинг возможных побочных эффектов (см. главу «Лечение ревматоидного артрита»). Особенно важны регулярные осмотры офтальмолога (1—2 раза в год) для своевременного выявления ретинопатии.

Лечение внутривенным иммуноглобулином

Препараты иммуноглобулина для внутривенного введения подробно описаны в главе «Лечение системных васкулитов». Они нормализуют активность клеток иммунной системы, снижают высокую активность Т-лимфоцитов-хелперов, подавляют аутоантителообразование, ингибируют синтез провоспалительных цитокинов, помогают противостоять инфекции.

Внутривенный иммуноглобулин используют редко при системной склеродермии, но иногда при активном торпидном течении заболевания и при присоединении тяжелых инфекций внутривенный иммуноглобулин применяют в дозе от 0,4 до 2 г/кг/сут в течение 2—5 дней ежедневно, а затем ежемесячно повторяют курсы до наступления эффекта. Переносимость препарата удовлетворительная.

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

Нестероидные противовоспалительные препараты можно рассматривать лишь как составную часть комплексного лечения системной склеродермии. Они не оказывают выраженного влияния на патогенетические механизмы, однако обладают противовоспалительным эффектом, проявляют небольшое антиагрегантное действие. Обычно нестероидные противовоспалительные препараты назначают для купирования суставного синдрома, мышечных болей и субфебрильной температуры тела. Предпочтение отдают селективным ЦОГ-2-препаратам в связи с отсутствием повреждающего влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта:

- нимесулид 0,1 г 2 раза в день внутрь;
- мелоксикам 7,5—15 мг 1 раз в день.

При отсутствии патологии желудочно-кишечного тракта можно применять неселективные ЦОГ-2 и ЦОГ-1-ингибиторы: диклофенак натрия (вольтарен) по 0,25 г 3 раза в день; вольтарен-ретард по 0,075 г 1—2 раза в день, индометацин (метиндол) 0,025 г 3 раза в день, метиндол ретард по 0,15 г 1 раз в день и др.

Подробно о механизме действия и побочных эффектах нестероидных противовоспалительных препаратов см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Сосудистая терапия: применение вазодилатирующих, гипотензивных препаратов и антиагрегантов

Сосудистая терапия является важнейшим разделом патогенетического лечения системной склеродермии, потому что способствует укреплению сосудистой стенки, нормализации тонуса сосудов и артериального давления, нормализации микроциркуляции и, следовательно, улучшению кровоснабжения органов и тканей. Основные показания к сосудистой терапии:

- синдром Рейно и его осложнения (ишемия, некрозы);
- легочная гипертензия;
- почечная артериальная гипертензия.

Применение вазодилатирующих препаратов

Лечение антагонистами кальциевых каналов

Антагонисты кальция имеют следующие механизмы действия:

- блокируют поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки, что вызывает расширение сосудов, в частности, артериол, прекапилляров;

- снижают артериальное давление;
- нарушают синтез проагрегантных простагландинов и угнетают агрегацию;
- обладают антиатерогенными свойствами.

В силу вышеизложенных механизмов действия антагонисты кальция значительно улучшают состояние системы микроциркуляции.

Наиболее часто из антагонистов кальция применяют **препараты группы нифедипина** (коринфар, кордафен), которые назначают в суточной дозе 30–80 мг в 3–4 приема при наличии синдрома Рейно и сосудисто-трофических нарушений отдельными курсами или длительно, в течение года (при хорошей переносимости). Применение препаратов показано на любом этапе синдрома Рейно, даже при наличии серьезных трофических нарушений и начальной гангрены пальцев.

Однако нередко наблюдаются побочные эффекты нифедипина — головная боль, ощущение пульсации в голове, резкое покраснение лица, чувство жара, выраженное сердцебиение (как проявление активации симпатоадреналовой системы в ответ на значительную вазодилатацию и снижение артериального давления). Достаточно часто наблюдаются отеки в области нижних конечностей. Надо заметить, что указанные побочные эффекты могут наблюдаться при применении и других антагонистов кальция, но все-таки наиболее они выражены у дигидропиридиновых антагонистов кальция короткого действия, представителем которых как раз является нифедипин. Вследствие рефлекторной тахикардии после приема нифедипина возможно повышение потребности миокарда в кислороде и обострение ишемической болезни сердца. Поэтому при наличии у больных склеродермией ишемической болезни сердца применение нифедипина короткого действия противопоказано, таким больным следует рекомендовать дигидропиридиновые антагонисты кальция длительного действия — амлодипин 5–10 мг 1 раз в сутки, васкопин 5–10 мг 1 раз в сутки, норваск и кардилопин в той же дозе, исрадипин (ломир) в суточной дозе 5–7,5 мг в один прием; фелодипин (плендил) 5–10 мг 1 раз в сутки.

Можно также применять антагонисты кальция ритмозамедляющие: препараты группы фенилалкиламина (верапамил) и группы бензотиазепина (дилтиазем).

Препараты фенилалкиламина — *верапамил* (изоптин, финоптин) в таблетках по 40 мг и 80 мг 3 раза в день, лучше, конечно, в виде продленной формы — *верапамил-ретард* 240 мг 1 таблетка в день или *финоптин-ретард* 200 мг 1 раз в день.

Препараты бензотиазепина — *дилтиазем* в таблетках по 30 мг, 60 мг 3 раза в день или лучше ретардные формы в таблетках по 90 мг (*алтиазем*), *кардил* в таблетках по 120 мг 1 раз в день.

Препараты группы ритмозамедляющих антагонистов кальция реже вызывают побочные эффекты, в частности, не вызывают тахикардии и не противопоказаны при стенокардии.

Следует подчеркнуть, что лечение антагонистами кальция и увеличение дозы следует производить постепенно.

При развитии побочных явлений необходимо понизить дозу препарата или попытаться подобрать другой антагонист кальция. В последнее время появился новый дигидропиридиновый антагонист кальция лерканидипин (леркамен), который или не вызывает отеков голеней и стоп, или они минимальные, назначается по 10 мг 1 раз в день.

Н. Г. Гусева (2004) в Институте ревматологии РАМН провела сравнительное исследование эффективности трех препаратов антагонистов кальция — нифедипина, фендилина и верапамила у больных системной склеродермией. Наибольший эффект отмечен у нифедипина (коринфара), который в дозе 30–60 мг/сут отчетливо снижал частоту и продолжительность приступов синдрома Рейно у 2/3 больных, вызывал улучшение кожного и мышечного кровотока. Фендилин в суточной дозе 150–130 мг оказался эффективным лишь у 1/2 больных, верапамил — лишь у 1/3 больных (но не вызывал существенных побочных реакций). Длительный прием нифедипина улучшал микроциркуляцию и даже способствовал заживлению трофических язв.

Учитывая эти данные, можно сделать заключение о том, что препараты нифедипина (при отсутствии противопоказаний и побочных эффектов) наиболее предпочтительны у больных системной склеродермией.

Лечение ингибиторами АПФ

Ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) получили широкое распространение в лечении больных системной склеродермией. Они обладают разнообразными *механизмами действия*, здесь отметим лишь основные:

- подавление активности ангиотензинпревращающего фермента, что нарушает образование ангиотензина II (сильного вазоконстриктора), способствует системному расширению артериол и снижению артериального давления, уменьшению вазоспастических реакций;
- нормализация функции эндотелия;
- улучшение регионарного кровообращения в сердце, почках, головном мозге, скелетной мускулатуре и других органах;

- антиишемические эффекты;
- цитопротекция (в первую очередь в миокарде) — сохранение макроэргических соединений (фосфатов и цитозольных ферментов) внутри клеток в условиях ишемии и гипоксии;
- ренопротективный эффект (снижение повышенного гидравлического давления в клубочковых капиллярах за счет преимущественной вазодилатации эфферентных артериол);
- уменьшение проницаемости клубочкового фильтра в результате сокращения мезангиальных клеток и уменьшение протеинурии. Следует учесть, что у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, у которых функция почек поддерживается вазоконстрикцией артериол, ингибиторы АПФ снижают скорость клубочковой фильтрации, что может способствовать нарастанию креатинина в сыворотке крови;
- гиполипидемический и антиатеросклеротический эффект;
- уменьшение агрегации тромбоцитов и улучшение микроциркуляции.

Здесь были указаны лишь те механизмы действия ингибиторов АПФ, которые играют положительную роль в лечении больных системной склеродермией.

Учитывая вышеизложенные механизмы действия ингибиторов АПФ, основными *показаниями* к их назначению при системной склеродермии являются:

- хроническая склеродермическая нефропатия (применение ингибиторов АПФ отодвигает сроки развития почечной недостаточности и перевода не гемодиализ);
- склеродермический почечный криз (острая склеродермическая нефропатия) — применяют быстро действующий препарат каптоприл;
- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность при склеродермическом миокардиосклерозе.

Ингибиторы АПФ в зависимости от фармакокинетических особенностей подразделяются следующим образом (В. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, 1999):

- I класс — липофильные фармакологически активные средства, которые в печени преобразуются в неактивные метаболиты и выводятся с мочой (каптоприл);
- II класс — липофильные пролекарства, которые становятся активными в результате метаболизма в печени:
 - II А подкласс — препараты с преимущественно (более 60 %) почечной элиминацией — эналаприл, беназеприл, зофеноприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл;
 - II В подкласс — препараты с двумя основными путями элиминации — моэксиприл, рамиприл, фозиноприл;
 - II С подкласс — препараты с преимущественно печеночной элиминацией — спираприл, трандалаприл;
- III класс — гидрофильные фармакологически активные лекарства, которые не метаболизируются в печени, циркулируют в крови вне связи с белками и выводятся почками в неизмененном виде — лизиноприл.

Исследований о преимуществах того или другого класса ингибиторов АПФ при системной склеродермии не проводилось. Методика применения ингибиторов при склеродермическом поражении почек не отработана в виде международных рекомендаций.

При **острой склеродермической нефропатии** (склеродермический почечный криз) предпочтение следует отдавать быстро действующему активному препарату *каптоприлу* (капотену), который при высоком артериальном давлении можно вначале принять под язык в дозе 25 мг, в последующем принимать внутрь в течение суток в дозе 50—150 мг, иногда 300 мг/сут (суточная доза делится на 3—4 приема).

Можно вместо каптоприла для быстрого снижения артериального давления применить *эналаприл* внутривенно в виде препарата Энап (в ампуле 1 мл 0,125 % раствора, т. е. 1,25 мг). Препарат вводят внутривенно медленно (в течение 5 минут) в дозе 1 мл, при стойком высоком давлении через 6 часов введение этой дозы можно повторить.

Подробно лечение острой склеродермической нефропатии см. дальше в разделе «Дифференцированное лечение системной склеродермии».

При **хронической склеродермической нефропатии и артериальной гипертензии** ингибиторы АПФ применяются регулярно (они обладают антипротеинурическим и гипотензивным эффектами). Дозы препаратов индивидуальны и зависят от уровня артериального давления. Лечение проводится под контролем уровня калия и креатинина в крови, при нарастании креатинемии ингибиторы АПФ следует отменить. Предпочтительны препараты с двумя путями выведения.

При **хронической сердечной недостаточности** ингибиторы АПФ являются препаратами I ряда, в том числе при сердечной недостаточности, обусловленной склеродермическим кардиосклерозом. Они значительно уменьшают преднагрузку и постнагрузку, облегчают работу сердца, понижают потребность миокарда в кислороде. Подробно о лечении хронической сердечной недостаточ-

ности ингибиторами АПФ см. в «Национальных рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХН» (третий пересмотр, Москва, 2009). Здесь лишь отметим, что лечение ингибиторами АПФ должно производиться под контролем артериального давления.

Ингибиторы АПФ вначале назначают в малых (стартовых) дозах, затем доводят постепенно до оптимальной терапевтической дозы:

- *эналаприл*: начальная доза 2,5 мг 2 раза в день, терапевтическая — 10 мг 2 раза в день;
- *каптоприл* — начальная доза 6,25 мг 2–3 раза в день, терапевтическая 25 мг 2–3 раза в день;
- *фозиноприл* — начальная доза 5 мг 1–2 раза в день, терапевтическая — 16–20 мг 1 раз в день;
- *периндоприл* — начальная доза 2 мг 1 раз в день, терапевтическая — 4 мг 1 раз в день;
- *лизиноприл* — начальная доза 2,5 мг 1 раз в день, терапевтическая — 10 мг 1 раз в день;
- *рамиприл* — начальная доза 2,5 мг 1 раз в день, терапевтическая доза — 5 мг 2 раза в день;
- *трандалаприл* — начальная доза — 1 мг 1 раз в день, терапевтическая — 2 мг 1 раз в день.

При лечении ингибиторами возможны побочные эффекты: сухой кашель, першение в горле, осиплость голоса, отек Квинке, аллергические кожные сыпи, нейтропения. В целом переносимость ингибиторов АПФ хорошая.

Лечение ингибиторами АПФ по вышеприведенным показаниям оказывает положительное влияние на состояние больных: уменьшает проявления сердечной недостаточности, нормализует артериальное давление, стабилизирует функцию почек, уменьшает нарушение микроциркуляции.

Лечение простагландином E_1

Простагландин E_1 (алпростадил) обладает выраженным сосудорасширяющим действием (вызывает дилатацию артериол и прекапиллярных сфинктеров с увеличением тканевого кровотока), улучшает микроциркуляцию и реологию крови, понижает агрегацию тромбоцитов, понижает высвобождение супероксидных анионов и лизосомальных ферментов, повышает деформируемость эритроцитов, снижает тромбообразование, повышает фибринолитическую активность, ингибирует действие фиброзирующего фактора роста, пролиферацию гладкомышечных клеток в стенке сосуда, оказывает протективное действие на эндотелий, снижает синтез коллагена.

В конечном итоге под влиянием простагландина E_1 (алпростадила) нормализуется артериальное давление (если оно было повышено), значительно увеличивается тканевой кровоток и, следовательно, улучшается трофика тканей.

Учитывая вышеизложенные свойства алпростадила, принято считать, что он является препаратом выбора при прогрессирующем распространенном синдроме Рейно и тяжелых сосудистых поражениях с ишемическими некрозами пальцев рук и ног.

Простагландин E_1 (алпростадил) выпускается в виде препаратов Алпростан (концентрат для инфузий, ампула 100 мкг) и Вазапростан (концентрат для инфузий в ампулах по 20 мкг). Вводится внутривенно капельно 20–40 мкг в 250–300 мг изотонического раствора натрия хлорида в течение 2–3 часов через день или ежедневно. На курс 10–20 инфузий. Возможные побочные эффекты: головная боль, головокружения; тошнота, рвота, диарея; тахикардия, артериальная гипотензия; флебит в месте введения, повышение температуры тела, повышенная потливость.

Н. Г. Гусева (2004) проводила изучение эффективности алпростадила у больных системной склеродермией и установила, что положительная динамика наступает уже после 2–3 инъекций препарата, но стабильный эффект проявляется после окончания курса и выражается в уменьшении частоты и интенсивности приступов синдрома Рейно, уменьшении зябкости и онемения ног, ишемических болей и язвенно-некротических поражений конечностей. Эффект от лечения простагландином E_1 сохранялся около 4–6 месяцев, поэтому целесообразно проводить 2 курса в год.

При выраженной и острой сердечной патологии, почечной и сердечной недостаточности и при выраженной индивидуальной непереносимости лечение алпростадилом противопоказано.

Лечение простациклином

Простациклин — простагландин, вырабатываемый эндотелиоцитами, обладает вазодилатирующим и антиагрегантным действием, благодаря чему значительно улучшает микроциркуляцию и трофику тканей.

Синтетические аналоги простациклина *илопрост* и *эпопростенол* являются высокоэффективными препаратами для лечения тяжелого прогрессирующего синдрома Рейно и его осложнений, а также легочной гипертензии при системной склеродермии.

Илопрост выпускается в виде препаратов *Вентавис* (раствор для ингаляций во флаконах 10 мкг/мл — для лечения легочной артериальной гипертензии) и *Иломедин* (концентрат для приготовления инфузии 20 мкг/1 мл и 67 мкг/2,5 мл)

https://t.me/medknigi

— для лечения легочной гипертерзии и тяжелого прогрессирующего синдрома Рейно. В течение первых 2–3 дней определяют индивидуальную переносимость препарата — лечение начинают со скоростью капельного внутривенного введения 0,5 нг/кг/мин в течение 30 мин. После этого дозу ступенчато увеличивают через каждые 30 мин на 0,5 нг/кг/мин под контролем артериального давления и частоты сокращений сердца. Точную скорость инфузии рассчитывают на основе массы тела и максимальной переносимости дозы в пределах 0,5–2,0 нг/кг/мин. Длительность — 4 недели.

Возможные побочные эффекты: падение артериального давления, кашель, головные боли, боли в грудной клетке, тошнота. При появлении побочных эффектов лечение прекращается и возобновляется через 4 недели. При нарушении функции почек дозу снижают в 2 раза.

Лечение кетансерином

Кетансерин является селективным блокатором 5НТ2-серотониновых рецепторов, обладает сосудорасширяющим действием, эффективен при синдроме Рейно и трофических нарушениях кистей и стоп. Хорошо переносится, особенно пожилыми людьми. Назначается в суточной дозе 40–80 мг.

Лечение антагонистами эндотелиновых рецепторов

Препараты этой группы (бозентан и ситаксентан) предназначены для лечения легочной гипертензии, развивающейся при системной склеродермии.

Бозентан является селективным антагонистом эндотелиновых рецепторов типа ЕТА и ЕТВ. Эндотелин 1 — мощный вазоконстриктор, превосходящий по силе вазоконстрикторного действия ангиотензин II. Эндотелин-1 связывается с рецепторами ЕТА и ЕТВ, расположенными в эндотелии и гладких миоцитах сосудов, вследствие чего резко спазмируются легочная артерия и ее ветви, артерии большого круга кровообращения и артериолы, повышается артериальное давление и развивается легочная гипертензия, индуцируется фиброз, клеточная пролиферация, гипертрофия и ремоделирование миокарда, эндотелин стимулирует также воспаление, в том числе сосудов. Бозентан, блокируя эндотелиновые рецепторы, устраняет эффекты эндотелина, происходит снижение давления в легочной артерии (уменьшается легочная гипертензия), повышается толерантность к физическим нагрузкам, увеличивается выживаемость.

Бозентан или траклир выпускается в таблетках по 62,5 мг и 125 мг, назначается внутрь вначале по 62,5 мг 2 раза в день, через 4 недели — по 125 мг 2 раза в день, максимальная доза по 250 мг 2 раза в день. В ходе лечения возможны побочные эффекты — диспепсические расстройства, сухость во рту, нарушение функции печени, приливы крови к лицу, артериальная гипотензия, сердцебиения, отечность голеней, головокружения, анемия.

Противопоказания к применению бозентана: гиперчувствительность, артериальная гипотензия (АД< 85 мм рт. ст.), острая порфирия, нарушение функции печени, прием циклоспорина.

Ситаксетан или телин — выпускается в таблетках по 100 мг. Является высокоселективным антагонистом рецепторов эндотелина типа А, способствует снижению давления в легочной артерии. Назначается для лечения легочной гипертензии по 100 мг 1 раз в день.

Возможные побочные эффекты: диспепсические расстройства, периферические отеки, приливы крови к лицу, головная боль, головокружения, бессонница, иногда анемия, повышение МНО, спазмы мышц, заложенность носа.

В ходе лечения рекомендуется 1 раз в месяц выполнять анализ крови на содержание билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, гаммаглютамилтранспептидазы, общий анализ крови перед началом лечения, затем через 1 и 3 месяца после начала лечения и каждые 3 месяца в ходе лечения.

Препарат противопоказан при нарушении функции печени и лицам, не достигшим 18 лет.

Лечение ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5

Эта группа препаратов применяется для лечения легочной гипертензии, развившейся у больных системной склеродермией, на основании того, что сосудистом русле легких содержится большое количество фермента фосфодиэстеразы типа 5. Экспрессия гена этого фермента и активность его резко увеличены при легочной гипертензии. Под влиянием фосфодиэстеразы типа 5 происходит инактивация циклического гуанозинмонофосфата, вызывающего вазодилатацию, в том числе и в пульмональном сосудистом русле, ветви легочной артерии спазмируются, давление в легочной артерии возрастает. Следовательно, высокая активность фосфодиэстеразы типа 5 способствует развитию легочной гипертензии. Это и послужило

https://t.me/medknigi

основанием для применения ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 для лечения легочной гипертензии, в том числе при системной склеродермии.

Силденафил — высокоэффективный и высокоселективный ингибитор фосфодиэстеразы типа 5. Этот препарат (виагра) широко применяется для лечения эректильной дисфункции.

Под влиянием силденафила ингибируется фосфодиэстераза типа 5, что сопровождается накоплением циклического гуанозинмонофосфата, вызывающего расслабление (вазодилатацию) сосудов кавернозных тел и увеличение их кровенаполнения, а также расширение легочных сосудов и уменьшение легочной гипертензии. В настоящее время лечение силденафилом рекомендовано при эректильной дисфункции и при легочной гипертензии.

Силденафил (виагра, ювена, потенциале, потенцагра, В-кар) выпускается в таблетках по 25, 50, 100 мг и для лечения легочной гипертензии применяется в суточной дозе от 25 до 150 мг (и даже 240 мг), которая делится на 3–4 приема. Дозы титруются постепенно, начиная от 25–50 мг 1 раз в сутки. Лечение длительное — многонедельное и даже многомесячное, продолжительность лечения не определена. Lichtenstein J. R. и соавт. (2003) показали, что прием силденафила 50 мг в день способствует заживлению дигитальных язв у больных системной склеродермией и синдромом Рейно.

Возможны побочные эффекты: головная боль, приливы крови к лицу, заложенность носа, диспепсия, диарея, редко — приапизм. При одновременном приеме с нитратами возможно резкое падение артериального давления.

Лечение антиагрегантами

Антиагреганты следует включать в комплексную терапию больных системной склеродермией, так как они уменьшают агрегацию тромбоцитов, снижают наклонность к образованию тромбов, улучшают систему микроциркуляции, кровоснабжение и трофику тканей.

Лечение ацетилсалициловой кислотой

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) — наиболее доступный и широко применяемый антиагрегант. Антиагрегантный эффект аспирина проявляется уже в малых дозах (30–50 мг/сут, но обычно применяемая доза аспирина как антиагреганта — 75–150 мг/сут) и обусловлен блокадой циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, торможением синтеза простагландинов и тромбоксана, ускоряющих агрегацию тромбоцитов.

Эффект снижения агрегации тромбоцитов развивается уже через 15–30 минут после приема аспирина и сохраняется на протяжении всего жизненного цикла тромбоцитов (7–10 суток). Наиболее целесообразно применять аспирин, покрытый защитной оболочкой (кишечнорастворимый), не растворяющейся в желудке:

- аспирин Кардио — 100 мг в 1 таблетке, принимается 1 таблетка в день, вечером;
- полокард — в таблетках по 75 мг или 150 мг 1 раз в день.

Лечение аспирином в малых дозах многомесячное, чаще всего аспирин в качестве антиагрегантного средства назначается при синдроме Рейно и трофических нарушениях.

Лечение дипиридамолом

Механизм антиагрегантного действия дипиридамола:

- конкурентное ингибирование фосфодиэстеразы в тромбоцитах и повышение в них циклического аденозинмонофосфата, обладающего способностью тормозить агрегацию тромбоцитов;
- стимуляция синтеза и высвобождения эндотелиоцитами простациклина, который снижает агрегацию тромбоцитов и расширяет сосуды.

Дипиридамол (курантил, персантин) выпускается в таблетках по 25 и 75 мг, назначается при синдроме Рейно и трофических нарушениях по 75 мг 3 раза в день в течение 3–4 месяцев.

В качестве антиагреганта может применяться при хронической склеродермической нефропатии, особенно при развитии нефротического синдрома в дозе 225–400 мг/сут в 3–4 приема.

Побочные эффекты при лечении дипиридамолом (курантилом) выражены слабо и преходящи: тошнота, дискомфорт в эпигастральной области, головокружение, покраснение лица, «синдром коронарного обкрадывания» при ишемической болезни сердца, тромбоцитопения, снижение артериального давления, кожные сыпи.

Основные противопоказания к лечению дипиридамолом: гиперчувствительность, выраженная ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, тяжелое поражение печени, значительное нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Лечение пентоксифиллином

Пентоксифиллин (трентал, агапурин) блокирует фосфодиэстеразу, увеличивает содержание цАМФ

https://medknigi

и цГМФ в гладкой мускулатуре сосудов, органах, тканях, форменных элементах крови, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает их деформируемость, улучшает условия микроциркуляции крови, снижает ее вязкость, усиливает фибринолиз, снижает уровень фибриногена плазмы, дает слабый сосудорасширяющий эффект.

Улучшение кровоснабжения тканей достигается при приеме трентала в суточной дозе 600–1200 мг, после улучшения состояния можно перейти на поддерживающие дозы 300 мг в сутки.

При тяжелых нарушениях микроциркуляции целесообразна инфузионная терапия. Вводят внутривенно 100 мг пентоксифиллина, растворенного в 250–500 мл 5 % раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида в течение 90–180 мин. (в зависимости от переносимости скорость введения — 30–50 капель в минуту). В дальнейшем при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена до 200–300 мг, в этих случаях его вводят внутривенно капельно 2 раза в день.

Инфузионная терапия длится обычно 3–7 дней, сочетается с приемом препарата внутрь. Курсовое лечение тренталом длится от 2–3 недель до нескольких месяцев.

При лечении тренталом возможны побочные действия: тошнота, боли в эпигастрии, при внутривенном введении — общая слабость, головокружение, чувство жара в конечностях, иногда кожный зуд.

Пентоксифиллин (трентал) выпускается в таблетках по 100 мг и драже ретард 400 мг, а также в ампулах по 5 мл 2 % раствора для внутривенного введения.

Противопоказания к применению пентоксифиллина: гиперчувствительность, геморрагические диатезы, кровоизлияние в головной мозг, острый период инфаркта миокарда, выраженный атеросклероз.

Лечение реополиглюкином

Реополиглюкин — 10 % раствор низкомолекулярного декстрана на изотоническом растворе натрия хлорида со средней молекулярной массой 35 000 ± 5000 дальтон.

Антиагрегантный эффект реополиглюкина обусловлен тем, что, покрывая тонкой оболочкой эритроциты, тромбоциты, он повышает их отрицательный заряд и усиливает взаимное отталкивание. Это снижает агрегацию форменных элементов, нормализует реологические свойства крови.

Лечение реополиглюкином проводится при отсутствии достаточного эффекта от лечения другими антиагрегантами, препарат вводится внутривенно капельно по 400 мл через день, 8–12 вливаний на курс. Целесообразно проводить 2–3 курса в год, в интервалах между курсами антиагреганты принимают внутрь. Может вызывать аллергические реакции.

Лечение ангиопротекторами

Ангиопротекторы — препараты, положительно влияющие на стенку сосудов, снижающие ее проницаемость, значительно улучшающие в ней метаболические процессы. Одновременно обладают антиагрегационным эффектом, улучшают микроциркуляцию и трофику тканей. Могут быть использованы в лечении синдрома Рейно и трофических кожных нарушений при склеродермии.

Эмоксипин — выпускается в ампулах по 1 мл 1 % раствора, 5 мл 3 % раствора, во флаконах по 100 и 200 мл 0,5 % раствора. Схема лечения при склеродермии не разработана. Можно применять внутривенно капельно 600–900 мг 1 раз в день в течение 4–5 дней, затем внутримышечно по 100–200 мг 1–2 раза в день в течение 14 дней. Курсы можно повторять 3–4 раза в год. Переносимость препарата хорошая.

Добезилат кальция (доксилек) — в капсулах по 500 мг, *доксиум* — в капсулах по 500 мг, *кальция добезилат* — в таблетках по 250 мг.

Препарат нормализует нарушенную (повышенную) проницаемость артериол и капилляров, улучшает микроциркуляцию и лимфодренаж, снижает агрегацию тромбоцитов.

У больных системной склеродермией кальция добезилат применяется преимущественно в комплексной терапии синдрома Рейно с трофическими нарушениями.

Препарат назначают внутрь по 250 мг 3 раза в день в течение 3 недель, затем по 250–500 мг 1 раз в день в течение 6–8 месяцев.

Побочные действия наблюдаются редко: диспепсические явления, аллергические реакции, головная боль, головокружения.

Лечение никотиновой кислотой

Никотиновая кислота применяется в виде 1 % раствора по 1 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 20–30 дней 2–3 раза в год. Препарат обладает сосудорасширяющим действием, улучшает микроциркуляцию, активирует фибринолиз и в конечном итоге способствует уменьшению проявлений синдрома Рейно и улучшению трофики.

https://t.me/medknigi

Лечение актовегином

Актовегин — это депротеинизированный гемодиализат из крови телят с низкомолекулярными пептидами и дериватами нуклеиновых кислот. Содержит около 30 % органических веществ (пептиды, аминокислоты, нуклеозиды), промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, липиды, олигосахариды, различные микроэлементы и 6 макроэлементов (Na, P, Ca, Mg, Si). Обладает многогранными механизмами действия, но применительно к лечению больных системной склеродермией отметим следующее:

- улучшает транспорт глюкозы в клетки и поглощение кислорода тканями, активирует процессы аэробного гликолиза в тканях;
- проявляет антиоксидантный эффект, ингибирует перекисное окисление липидов и, следовательно, устраняет повреждающее влияние на ткани свободнорадикальных соединений и перекисей; антиоксидантный эффект актовегина обусловлен тем, что в его состав входит фермент супероксиддисмутаза — ключевой фермент антиоксидантной системы;
- значительно улучшает микроциркуляцию, снижая агрегацию тромбоцитов;
- укрепляет сосудистую стенку;
- способствует эпителизации язвенно-некротических поражений кожи.

Актовегин выпускается в драже-форте по 200 мг; в ампулах по 2, 5 и 10 мл 4 % раствора для инъекций внутримышечно или внутривенно, во флаконах по 250 мл 20 % раствора для внутривенных капельных инфузий; в виде 20 % геля для местного применения.

Актовегин показан при тяжело протекающем синдроме Рейно с выраженными трофическими нарушениями, а также при полинейропатии у больных системной склеродермией. Другие показания препарата здесь не обсуждаются.

Рекомендуется вводить актовегин внутривенно капельно по 250—500 мл инфузионного раствора со скоростью 2—5 мл в минуту или 10—50 мл раствора для инъекций в 200—300 мл 5 % раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день в течение 2 недель, затем по 250 мл несколько раз в неделю в течение 2—3 недель. Можно применять внутримышечно по 5 мл 1 раз в день в течение 2—3 недель.

Актовегин можно принимать внутрь по 2 драже 3 раза в день в течение 1 месяца с дальнейшим повторением курсов 3—4 раза в год.

Из редких побочных эффектов отмечены аллергические реакции.

Для лечения язвенно-некротических поражений наносят мазь или гель актовегина непосредственно на очаг поражения (под повязку) 3—4 раза в день. Курс лечения может оказаться длительным — от 5—7 до 60 дней.

Антиоксидантная терапия

Активация перекисного окисления липидов, усиление процессов свободнорадикального окисления играет значительную роль в нарушениях эндотелиальной функции, нарушении трофики тканей, повышении агрегации тромбоцитов. Под влиянием образующихся в ходе перекисного окисления липидов свободнорадикальных соединений происходит повышение проницаемости лизосомальных мембран, выход из лизосом кислых гидролаз, которые усугубляют повреждение тканей.

Применение антиоксидантных препаратов ингибирует перекисное окисление липидов, стабилизирует лизосомальные мембраны, понижает агрегацию тромбоцитов, улучшает трофику тканей.

Антиоксидантной активностью обладает в определенной мере актовегин (см. выше). Кроме того, антиоксидантными свойствами (т. е. способностью подавлять перекисное, свободнорадикальной окисление липидов) обладает *N-ацетилцистеин.*

Sambo P. и соавт. (2001) проводили 11-недельное лечение этим препаратом больных системной склеродермией с синдромом Рейно и констатировали хорошую переносимость, безопасность и эффективность N-ацетилцистеина. Авторы показали, что на фоне приема N-ацетилцистеина как частота, так и выраженность атак синдрома Рейно, а также число дигитальных язв уменьшаются. Авторы считают полезным применение N-ацетилцистеина для лечения синдрома Рейно при системной склеродермии.

N-ацетилцистеин (флуимуцил, АЦЦ-лонг) выпускается в виде шипучих таблеток по 600 мг. Рекомендуется применять 1 таблетку в день в течение 5—6 недель и дольше.

Экстракорпоральные методы лечения

Экстракорпоральные методы лечения включают плазмаферез, гемосорбцию, гемофильтрацию. Наиболее часто эти методы применяются при активной, остро прогрессирующей склеродермии с поражением почек, при тяжелом поражении легких. Чаще всего используют плазмаферез, который проводят на фоне интенсивной те-

рапии, в частности, наряду с пульс-терапией циклофосфамидом. Механизм положительного действия плазмафереза заключается в элиминации циркулирующих иммунных комплексов, провоспалительных медиаторов, иммуномодулирующем эффекте, улучшении микроциркуляции, элиминации аутоантител, дезинтоксикации.

Дифференцированная терапия висцеральных поражений

Лечение поражения почек

Поражение почек является одним из наиболее значимых висцеральных поражений, нередко определяющих жизненный прогноз больного, и наблюдается у 50–65 % пациентов с системной склеродермией, чаще при диффузной кожной форме заболевания, но может развиваться и у больных с лимитированной формой склеродермии.

Выделяют две формы поражения почек — острую и хроническую склеродермическую нефропатию.

Лечение острой склеродермической нефропатии

Острая склеродермическая нефропатия (синонимы: истинная склеродермическая почка, склеродермический почечный криз) — наиболее тяжелое проявление почечной патологии у больного системной склеродермией. Это острая или быстропрогрессирующая почечная недостаточность, обусловленная тяжелым генерализованным окклюзирующим поражением внутрипочечных сосудов, патогенетически связанным с системной склеродермией (Н. А. Мухин, 2009), она развивается у 10–15 % больных. По сути — это острая почечная недостаточность, развившаяся у больного системной склеродермией при отсутствии других причин ее развития.

В основе острой склеродермической нефропатии лежат следующие *типы острого поражения сосудов почек*:

- отек, мукоидное набухание и пролиферация эндотелия междольковых и дуговых артерий;
- фибриноидный некроз артериол (и приносящих, и выносящих) и капилляров клубочков почек.

Кроме того, резко повышается агрегация тромбоцитов, появляются множественные микротромбы в капиллярах клубочков и в воротах клубочков. В результате развивается тяжелая ишемия почек и картина острой почечной недостаточности. Наряду с поражением клубочков наблюдаются тяжелые тубулоинтерстициальные изменения: кортикальные инфаркты, некрозы паренхимы, инфаркты группы канальцев. Огромную роль играет также быстро прогрессирующий почечный фиброгенез за счет увеличения секреции трансформирующего фактора роста β под влиянием ангиотензина II.

Н. А. Мухин (2009) пишет: «острая склеродермическая нефропатия представляет собой модель быстро прогрессирующего почечного фиброза, в основе которого лежат генерализованные расстройства микроциркуляции, а также гемодинамические и ишемические (но не иммунные) механизмы.

Основными *факторами риска развития* острой склеродермической нефропатии являются:

- распространенное выраженное диффузное поражение кожи и прогрессирующее поражение внутренних органов (сердца; легких — интерстициальный фиброз и легочная артериальная гипертензия; пищевода);
- стаж заболевания ≤ 5 лет;
- суставной синдром с поражением преимущественно крупных суставов (локтевых, коленных);
- высокие дозы глюкокортикостероидов (более 15 мг/сут по преднизолону) и применение их в дебюте болезни;
- лечение циклоспорином (он вызывает развитие интерстициального нефрита и артериальную гипертензию);
- анемия, особенно гемолитическая;
- применение рентгеноконтрастных веществ (особенно содержащих гадолиний);
- употребление наркотиков (кокаина и др.).

Факторы пусковые (триггерные): вирусная и бактериальная инфекция; переохлаждение; интенсивное пребывание на солнце (загар), травмы (особенно области почек), кровотечения различной локализации, прекращение лечения патогенетическими препаратами, применяемыми в терапии системной склеродермии.

Основные *диагностические и лабораторные признаки острой склеродермической нефропатии* (Е. М. Шилов, 2008; Н. А. Мухин, 2009):

- внезапное развитие тяжелой или нарастание уже существующей артериальной гипертензии (АД> 160/90 мм рт. ст.);
- быстро прогрессирующее, нарастающее ухудшение функции почек — по сути, быстрое развитие острой почечной недостаточности вплоть до олигоанурии;
- быстрое развитие гипертонической ретинопатии с ухудшением зрения, офтальмоскопически III-IV степень ретинопатии с геморрагиями,

https://t.me/medknigi

плазморрагиями, отеком диска зрительного нерва;

- развитие гипертонической энцефалопатии (оглушенность, головная боль, рвота, судороги, возможны преходящие очаговые неврологические признаки);
- острая левожелудочковая недостаточность (часто с отеком легких), обусловленная высоким артериальным давлением и склеродермическим кардиосклерозом;
- характерные лабораторные изменения:
 а) общий анализ крови — анемия (нередко гемолитическая), лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ;
 б) общий анализ мочи — протеинурия (но нефропатический синдром с протеинурией более 3,0 г/сут не характерен), гиалиновые цилиндры, микрогематурия;
 в) биохимический анализ крови — гиперкреатининемия, увеличение мочевины, аминотрансфераз, билирубина (преимущественно неконъюгированного – вследствие гемолиза неиммунного генеза из-за микроангиопатии); гиперкалиемия;
 г) снижение скорости клубочковой фильтрации;
 д) высокое содержание в крови ренина.

Биопсию почки обычно не проводят в связи с тяжестью состояния.

Острая склеродермическая нефропатия является неотложным состоянием, лечение необходимо начать немедленно. К сожалению, оно недостаточно разработано.

Основные лечебные мероприятия:

- Немедленное снижение артериального давления с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а при недостаточном эффекте — дополнительным применением антагонистов кальция. Однако нельзя допускать чрезмерного снижения АД и гиповолемии. Ингибиторы АПФ признаны препаратами первого ряда при лечении острой склеродермической нефропатии, так как прежде всего именно они позволяют снизить летальность при острой склеродермической нефропатии. До их применения выживаемость в течение первого года составляла 18 %, после начала их использования — 76 % (Е. М. Шилов, 2008).

 Целевой уровень диастолического артериального давления — 90–80 мм рт. ст. Ингибиторы АПФ наиболее целесообразно применять в парентеральной форме. Эналаприл для внутривенного введения — энап — следует ввести внутривенно медленно в течение 5 минут (1 мл 0,125 % в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида), в последующем введение можно повторить через 4–6 часов. Капотен (каптоприл) следует принимать под язык 25 мг 3–4 раза в сутки, иногда больше, суточная доза может составить от 50–100 мг до 300 мг.

 При отсутствии достаточного гипотензивного эффекта от ингибиторов АПФ можно дополнительно применить дигидропиридиновые антагонисты кальция. Нифедипин (коринфар, кордафен и др.) 10 мг разжевать и проглотить, принимать 3–4 раза в сутки или ввести внутривенно медленно 5 мг адалата (нифедипин в ампулах по 1 мл 0,01 % раствора) в течение 4 часов (скорость введения составляет 10,4–20,8 мкг/кг/мин или 6,3–12,5 мг/ч). Побочные эффекты антагонистов кальция изложены выше.
- Внутривенные инфузии простагландина E_1 (альпростадила, вазапростана) — 20–40 мкг в 250–300 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 2–3 часов (см. выше). Лечение простагландином E_1 стали проводить в последние годы. Установлено, что простагландин E_1 устраняет микрососудистое повреждение почек, восстанавливает перфузию почечной паренхимы, существенной артериальной гипотензии при этом не возникает.
- Плазмаферез также можно использовать в комплексной терапии при недостаточном снижении артериального давления (вместе с плазмой удаляется избыток циркулирующего ренина, ангиотензина II).
- Ультрафильтрация крови — при сохраняющейся резко выраженной артериальной гипертензии.
- При развитии гиперкалиемии, нарастающей олигоанурии, прогрессировании гиперкреатининемии показан гемодиализ.

Прогноз при острой склеродермической нефропатии остается неблагоприятным, выживаемость в течение 5 лет не достигает 60 %. Н. А. Мухин (2009) указывает, что 23 % пациентов после первой атаки склеродермического почечного криза нуждаются в периодическом проведении гемодиализа в течение последующих 3 лет, еще у 41 % приходится проводить постоянный гемодиализ. Смерть при склеродермическом почечном кризе наступает от терминальной почечной недостаточности, острых нарушений церебрального кровообращения, острой левожелудочковой недостаточности.

В последние годы разрабатываются ***новые методы лечения острой склеродермической нефропатии:***

- применение пирфенидона — антагониста трансформирующего фактора роста-β;

https://t.me/medknigi

- лечение прямым ингибитором ренина — алискиреном;
- лечение низкомолекулярными гепаринами (их применение патогенетически обосновано, но пока не изучено);
- применение антагонистов эндотелина-1.

Лечение хронической склеродермической нефропатии

Клинически протекает долго без существенной симптоматики. Основными признаками длительное время могут быть протеинурия, уменьшение скорости клубочковой фильтрации. У 50 % больных имеет место артериальная гипертензия. Нефротический синдром развивается крайне редко. По мере прогрессирования развивается хроническая почечная недостаточность, которая может сочетаться с микроангиопатической анемией и тромбоцитопенией.

Лечение хронической склеродермической нефропатии заключается прежде всего в постоянном приеме ингибиторов АПФ в индивидуально подобранной дозе на фоне продолжающегося патогенетического лечения с включением антиагрегантов. При развитии терминальной стадии ХПН назначается постоянный гемодиализ или решается вопрос о трансплантации почек. Лечение ХПН см. подробно в соответствующих руководствах, в частности, в национальном руководстве России «Нефрология».

Лечение интерстициального поражения легких

Интерстициальный фиброз легких (альвеолит фиброзирующий) — одно из частых висцеральных проявлений системной склеродермии. Может развиться спустя несколько лет от начала склеродермии. Клинически проявляется прогрессирующей одышкой, особенно после физической нагрузки, реже — в покое, затруднением глубокого вдоха, жестким дыханием и крепитацией над всей поверхностью легких, особенно в базальных областях. Постепенно может присоединиться бронхит с кашлем и отделением слизистой мокроты. У некоторых больных могут возникать приступы удушья при вдыхании холодного воздуха — возможно, вследствие внезапного спазма сосудов малого круга (своеобразный эквивалент периферического синдрома Рейно). Постепенно нарастает дыхательная недостаточность, формируется клиника хронического легочного сердца (набухают шейные вены, выслушивается акцент II тона и его расщепление во II межреберье справа у края грудины, систолический шум относительной трикуспидальной недостаточности).

При декомпенсации хронического легочного сердца появляются периферические отеки и увеличение печени. Подробно клинику хронического легочного сердца см. в 1 томе «Руководства по лечению внутренних болезней».

Для диагностики интерстициального поражения легких используются рентгенологическое исследование и компьютерная томография легких. Рентгенологически при интерстициальном поражении легких (фиброзирующем альвеолите) определяются деформация и усиление легочного рисунка, особенно в нижних отделах легких. Компьютерная томография высокого разрешения выявляет картину «сотового легкого» и неравномерное «стекловидное» затемнение легочной ткани, обусловленное активным альвеолитом.

Имеются сообщения также о том, что у больных с интерстициальным поражением легких возможно в последующем развитие бронхоэктазов, перифокальной пневмонии, разрыв субплевральных кист с пневмотораксом, абсцедирование, рак легких (риск развития рака легких у больных системной склеродермией выше в 3–5 раз по сравнению с популяционным риском; у курящих больных риск развития рака легких еще выше).

Факторами риска интерстициального заболевания легких являются диффузная форма системной склеродермии и наличие антител к топоизомеразе-1 (т. е. к Scl-70).

Общепринято считать, что наиболее эффективным методом лечения интерстициального поражения легких при системной склеродермии является комбинированная терапия глюкокортикостероидами и циклофосфамидом.

Преднизолон назначают в суточной дозе 20–30 мг (Н. Г. Гусева рекомендует суточную дозу 30–40 мг), превышение этих доз опасно из-за риска развития склеродермического почечного криза (острой склеродермической нефропатии). Если по данным клинических и лабораторных методов возникает угроза развития склеродермического криза, дозу преднизолона снижают до 20 мг в сутки.

Лечение первоначальной дозой препарата продолжается в течение 1 месяца с последующим постепенным снижением до поддерживающей дозы 10–15 мг (снижение дозы производится медленно, на 2,5–5 мг в 7–10 дней).

Циклофосфамид назначается внутривенно капельно в дозе 800–1000 мг 1 раз в месяц или внутрь ежедневно в дозе 2 мг/кг/сут. Однако введение циклофосфамида внутривенно более

https://t.me/medknigi

целесообразно, так как при этом выраженность и частота побочных эффектов меньше.

Пульс-терапия циклофосфамидом проводится 1 раз в месяц в течение 6 месяцев. При наличии положительной динамики рентгенологических изменений, спирографических показателей (в первую очередь жизненной емкости легких) интервал между пульс-терапией циклофосфамидом увеличивается до 2 месяцев, а в последующем при сохраняющейся или нарастающей положительной динамике — до 3 месяцев.

Длительность лечения циклофосфамидом в виде пульсовой терапии должна составлять по меньшей мере 2 года. В дальнейшем в каждом случае вопрос решается индивидуально, в ряде случаев удается поддерживать достигнутый положительный эффект приемом D-пеницилламина, некоторые больные нуждаются в приеме внутрь поддерживающих доз цитостатиков, обычно азатиоприна (имурана), он менее токсичен и лучше переносится.

Лечение циклофосфамидом и преднизолоном при наиболее тяжелом течении фиброзирующего альвеолита рекомендуется сочетать с плазмаферезом.

Существует противоречивое мнение в отношении эффективности *D-пеницилламина* при фиброзирующем альвеолите у больных системной склеродермией. Selman M. и соавт. (1998) считают D-пеницилламин неэффективным препаратом при наличии интерстициального поражения легких. Н. Г. Гусева (2004), В. И. Мазуров (2009) при лечении интерстициального фиброза легких у больных системной склеродермией назначают D-пеницилламин в суточной дозе 300–600 мг, но рекомендуют применять его вместе с лечением преднизолоном и циклофосфамидом.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что лечение интерстициального поражения легких у больных системной склеродермией должно быть комплексным и включать преднизолон, циклофосфамид, D-пеницилламин (в связи с его отчетливым антифиброзным эффектом), плазмаферез (в наиболее тяжелых случаях). При неэффективности медикаментозного лечения и неуклонно прогрессирующей дыхательной недостаточности показана трансплантация одного легкого (по эффекту равноценно трансплантации обоих легких).

Лечение легочной артериальной гипертензии

Легочная гипертензия развивается у 20–40 % больных системной склеродермией обычно через 10–12 лет от начала заболевания (у отдельных больных с выраженным поражением легких много раньше). Основные механизмы развития: нарушение газообмена в легких в связи с развитием фиброзирующего альвеолита, спазм и значительное утолщение стенки легочных артериол.

Основные клинические признаки: прогрессирующая, нарастающая одышка, акцент и раздвоение II тона на легочной артерии и трикуспидальном клапане, более отчетливо выслушивающиеся на высоте вдоха.

Помогает в диагностике легочной гипертензии эхокардиография, окончательно верифицировать ее можно с помощью катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии (к этим инвазивным методам прибегают редко).

Легочная гипертензия приводит к формированию хронического легочного сердца с последующей правожелудочковой сердечной недостаточностью, возможно развитие тромбоза легочной артерии.

Лечение следует начинать как можно раньше в связи с плохим жизненным прогнозом таких больных. Подробно лечение легочной гипертензии описано в соответствующей главе в 1 томе руководства «Лечение внутренних болезней». Здесь лишь еще раз отметим, что для лечения применяют: антагонисты кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (нифедипин, для длительного приема удобны препараты длительного действия — амлодипин, норваск и др.) после предварительно проведенного острого теста с вазодилататорами; синтетические аналоги простациклина — трепростинил, берапрост (стабильный аналог простациклина, принимаемый внутрь), илопрост (в ингаляциях, внутрь и внутривенно) и простациклин внутривенно в виде стабилизированной формы эпопростенола; антагонисты рецепторов эндотелина 1 (бозентан, ситаксентан, амбризентан); ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил — виагра и другие аналоги).

Рекомендуется также применение антикоагулянта непрямого действия — варфарина в суточной дозе, обеспечивающей МНО в пределах 2,0–3,0. Длительный прием варфарина улучшает жизненный прогноз больных склеродермией с легочной гипертензией (Fuster V. и соавт., 1984; Archer S. и соавт., 2000).

Лечение поражений пищевода, желудка и кишечника

Поражения пищевода характеризуются развитием склеродермического эзофагита, основными

https://t.me/medknigi

клиническими проявлениями которого являются: дисфагия, ощущение кома за грудиной, стойкая достаточно выраженная изжога, особенно в положении лежа, боли за грудиной во время еды (особенно при развитии эрозивного эзофагита).

Важно отметить (и это учитывается при лечении) развитие гипотонии пищевода в связи с распространенным фиброзом и атрофией гладкомышечного слоя.

Рентгенологически при склеродермическом эзофагите определяется исчезновение перистальтических волн, замедление прохождения бария, расширение верхних отделов пищевода и сужение в нижнем отделе, иногда грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

В связи с гастроэзофагеальным рефлюксом нередко появляются эрозивно-язвенные поражения пищевода, которые выявляются при ФЭГДС.

У отдельных больных возможно развитие эзофагита Баррета (метаплазия, замещение многослойного плоского неороговевающего эпителия слизистой оболочки нижней трети пищевода цилиндрическим кишечным эпителием), который является предраковым состоянием.

Поражение желудка и двенадцатиперстной кишки при склеродермии характеризуется их атонией и расширением, что проявляется болями, ощущением тяжести и переполненности в подложечной области.

Поражение кишечника наблюдается реже. Вовлечение в патологический процесс тонкой кишки проявляется болями (преимущественно в околопупочной области), диареей и выраженным синдромом мальабсорбции (см. подробно во 2 томе руководства «Лечение внутренних болезней»). При преимущественном поражении толстой кишки могут наблюдаться выраженные запоры.

Основная цель лечения поражения пищевода и желудка — уменьшение проявлений гастроэзофагеального рефлюкса и улучшение моторно-эвакуаторной функции пищевода и желудка. Больным рекомендуются:

- дробное питание;
- избегать горизонтального положения в течение 3 часов после приема пищи;
- спать с приподнятым изголовьем;
- принимать ингибиторы протонной помпы (омепразол по 20–40 мг в день) и прокинетики (мотилиум или домперидон по 10 мг 3 раза в день) для нормализации моторной функции желудка и пищевода.

При поражении кишечника и развитии синдрома мальабсорбции следует придерживаться лечебной программы, изложенной в главе «Лечение синдромов нарушенного пищеварения и всасывания» во 2-м томе «Руководства по лечению внутренних болезней».

Для улучшения перистальтики кишечника при интестинальной псевдообструкции и симптоматике паралитического илеуса в последние годы рекомендуют применять аналог соматостатина октреотид 50 мг в день подкожно.

Лечение поражений сердца

Поражение сердца при системной склеродермии может проявляться развитием миокардиосклероза (при этом имеется дилатация сердца, аритмии, атриовентрикулярная блокада различной степени, возможно развитие сердечной недостаточности), перикардита (чаще фибринозного, реже — экссудативного, в распознавании которого ведущую роль играет эхокардиография), формированием порока сердца (чаще митрального), развитием миокардита.

При развитии манифестного перикардита рекомендуется лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикостероидами (преднизолон в суточной дозе 15–30 мг), при накоплении значительного количества жидкости в полости перикарда производится перикардиоцентез.

Лечение миокардита проводится глюкокортикостероидами.

Лечение аритмий рекомендуется проводить, если они значительно выражены (политопные, частые, групповые экстрасистолы, особенно рано возникающие типа «R» на «T», пароксизмальная желудочковая тахикардия, трепетание предсердий). Препаратом выбора считается амиодарон (кордарон), при желудочковых нарушениях сердечного ритма можно применять также новокаинамид (при отсутствии сердечной недостаточности).

Лечение β-адреноблокаторами нецелесообразно (они усиливают проявления синдрома Рейно). При развитии хронической сердечной недостаточности препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, при развитии отечного синдрома — петлевые диуретики (фуросемид, торасемид).

Лечение CREST-синдрома

CREST-синдром — сочетание кальциноза мягких тканей, преимущественно в области пальцев рук и в периартикулярных зонах, синдрома Рейно, эзофагита, телеангиэктазий). Лечится так, как описано выше (см. лечение эзофагита, синдро-

ма Рейно). Специфических методов лечения не существует.

Локальная терапия

Целью локальной терапии при ССД является уменьшение выраженности и предупреждение прогрессирования фиброзных изменений (кожи, опорно-двигательного аппарата) и сосудистых нарушений. Применяются следующие виды местной терапии:

- аппликации диметилсульфоксида (димексида) — см. в разделе «Антифиброзная терапия»;
- аппликации сульфатированных гликозаминогликанов.

При ССД и синдроме Рейно применяются сульфатированные гликозаминогликаны, полученные из роговицы крупного рогатого скота. Препарат наносится в виде мази на кисти и нижнюю треть предплечья 2 раза в день. Эффект лечения проявляется снижением индурации, уменьшением гиперпигментации кожи, частоты и выраженности приступов синдрома Рейно.

Местное физиотерапевтическое лечение

Местное физиотерапевтическое лечение проводится при отсутствии минимальной активности процесса. Рекомендуются электрофорез с лидазой (см. выше), фонофорез гидрокортизона, электрофорез с никотиновой кислотой, димексидом (ДМСО), лазерная терапия, локальная акупунктура, тепловые процедуры — аппликации парафина, озокерита. При хроническом течении заболевания показаны сероводородные (при преимущественном поражении кожи) и радоновые ванны (при преимущественном поражении суставов).

Л. Е. Зиганшина и соавт. (2003) предлагают метод электрофореза 5 % раствора ксимедона (пиримидиновый иммунотропный препарат) 15–20 процедур, что приводит к улучшению состояния кожи, сокращению сроков заживления изъязвлений, уменьшению индурации, площади поражения кожи. Целесообразно сочетать с приемом препарата внутрь — 0,5 г 3 раза в день перед едой в течение 5 недель.

ЛФК, массаж

В комплексное лечение больных ССД входит применение лечебной физкультуры, лечебного массажа. Особое внимание обращают на специальный комплекс упражнений для мимической мускулатуры лица, а также для уменьшения сгибательных контрактур в суставах, особенно в межфаланговых. В зависимости от преобладания периферической или органной патологии используют различные варианты массажа — сегментарный, комбинированный, общий, локальный.

ЛФК и массаж назначают в период минимальной активности процесса под контролем общего состояния и состояния сердечно-сосудистой системы.

Обычно рекомендуется 2 курса в год по 25–30 процедур каждый.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение показано больным с хроническим течением ССД и проводится в условиях специализированных курортов Кавказа и Крыма (Пятигорск, Сочи, Евпатория), а также на курортах Сергиевские минеральные воды, Ключи и др.

При преобладании поражения опорно-двигательного аппарата, умеренных контрактурах, индуративных изменениях кожи показано лечение в Евпатории с использованием рапных ванн и грязевых аппликаций, а также на курортах Пятигорска, Цхалтубо с применением радоновых ванн.

При преобладании поражения кожи, нерезко выраженных висцеральных и сосудистых проявлениях показаны сероводородные, радоновые и углекислые ванны и суховоздушные радоновые процедуры (Пятигорск).

При наличии фиброзных контрактур рекомендуется пелоидотерапия.

Противопоказано санаторно-курортное лечение больным с высокой активностью процесса и выраженными висцеральными поражениями.

Трехэтапное лечение больных ССД предусматривает лечение в стационаре, поликлинике и в санаторно-курортных условиях.

I. В стационаре проводится комплексная патогенетически обоснованная терапия — с учетом основных клинических проявлений, активности течения ССД и индивидуальных особенностей больного. В стационаре осуществляется лечение высокими, подавляющими активный патологический процесс дозами необходимых препаратов и определяется объем лечебных мероприятий на других этапах.

II. В поликлинике производится поддерживающая адекватная терапия, санация очагов инфекции, профилактические мероприятия, диспансеризация, профориентация, трудоустройство больных.

https://t.me/medknigi

III. Санаторно-курортное лечение включает реабилитационные мероприятия с дифференцированным использованием бальнеофизиотерапии, грязелечения и других курортных факторов.

Трудоустройство больных

При остром и подостром течении ССД больные ограниченно трудоспособны и переводятся на инвалидность.

При хроническом течении ССД больные ограниченно трудоспособны и должны быть освобождены от тяжелой физической работы, воздействия химических агентов, вибрации, охлаждения, температурных колебаний.

Диспансеризация

Все больные системной склеродермией подлежат пожизненному диспансерному наблюдению, которое осуществляет ревматолог, а при его отсутствии — участковый терапевт.

Цели диспансерного наблюдения: оценка состояния больного и активности заболевания, своевременная диагностика его прогрессирования, выявление висцеральной патологии, коррекция и продолжение назначенной в стационаре терапии.

Диспансерный врачебный осмотр осуществляется 2—3 раза в год, а при наличии продолжающейся активности заболевания после проведенного стационарного лечения и при наличии выраженных висцеральных поражений — каждые 3 месяца.

При каждом посещении пациентом врача выполняются:

- осмотр и физикальное исследование состояния внутренних органов;
- общий анализ крови и мочи, анализ мочи на суточную протеинурию;
- биохимический анализ крови: определение содержания в крови билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гаммаглютамилтранспептидазы, общего белка, белковых фракций, мочевины, креатинина, сывороточного железа, калия, натрия;
- исследование состояния функции внешнего дыхания и эхокардиография;
- ЭКГ.

Рентгенологическое исследование легких и ФЭГДС — 1 раз в год.

При осмотре больного необходимо обращать внимание на распространенность и выраженность уплотнений кожи, динамику синдрома Рейно, усиление или появление дисфагии, симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, аритмий, признаков недостаточности кровообращения, на величину артериального давления.

Беременность при системной склеродермии

Беременность не противопоказана при лимитированной форме и хроническом течении с низкой активностью или неактивном течении с отсутствием выраженных висцеральных поражений. Однако необходимо предупредить пациентку о возможном обострении заболевания, возможном развитии органной патологии.

Беременность противопоказана при диффузной форме системной склеродермии, выраженных нарушениях функции сердца, легких, почек.

Ведение беременности должно осуществляться совместно ревматологом и акушером-гинекологом с учетом состояния внутренних органов и возможности применения лекарственных препаратов для лечения склеродермии.

Прогноз при системной склеродермии

Только при хронической лимитированной склеродермии прогноз сравнительно благоприятный, при остальных формах, особенно при выраженных нарушениях, жизненный прогноз неблагоприятный. 5-летняя выживаемость больных системной склеродермией, как указывает Н. Г. Гусева (2008), в среднем составляет 68 %.

Предвестники неблагоприятного прогноза (Н. Г. Гусева, 2008):

- диффузная форма заболевания;
- быстро прогрессирующее течение болезни;
- возраст начала заболевания старше 45 лет;
- мужской пол;
- наличие фиброзирующего альвеолита;
- легочная гипертензия;
- поражение почек в первые 3 года болезни;
- анемия;
- высокие показатели СОЭ в первые 2 года заболевания;
- протеинурия уже в начале заболевания.

В заключение приводим основные положения рекомендаций EULAR (Европейской антиревматической лиги) по лечению системной склеродермии (2009).

https://t.me/medknigi

Рекомендации EULAR по лечению системной склеродермии (2009)

Приведены 14 финальных рекомендаций, подтвержденных результатами исследований, выполненных с позиций доказательной медицины.

I. Склеродермическая дигитальная васкулопатия (синдром Рейно, дигитальные язвы)

1. Метаанализы исследований по применению дигидропиридиновых антагонистов кальция и 1 метаанализ по применению простаноидов показал, что нифедипин и препарат илопрост для внутривенного введения уменьшают частоту и выраженность синдрома Рейно при системной склеродермии. Дигидропиридиновые антагонисты кальция, обычно нифедипин внутрь, должны быть применены как препараты первой линии для лечения синдрома Рейно при склеродермии, илопрост для внутривенного введения или другие доступные простаноиды для внутривенного введения должны быть применены при выраженном синдроме Рейно.
2. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что внутривенные простаноиды (в особенности илопрост) эффективны в лечении дигитальных язв у больных системной склеродермией. Внутривенные простаноиды (в особенности илопрост) должны быть использованы для лечения активных дигитальных язв у пациентов с системной склеродермией.
3. Бозентан не доказал свою эффективность в лечении активных дигитальных язв у больных с системной склеродермией. В двух высококачественных рандомизированных клинических исследованиях доказана эффективность бозентана в предупреждении дигитальных язв у больных с диффузной склеродермией, особенно при наличии множественных дигитальных язв.

Бозентан должен быть назначен больным с диффузной формой системной склеродермии с множественными дигитальными язвами при недостаточной эффективности антагонистов кальция и простагландинов.

II. Легочная артериальная гипертензия у больных системной склеродермией

4. В двух высококачественных рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что бозентан повышает физическую активность, функциональный класс и некоторые гемодинамические параметры у больных легочной артериальной гипертензией. Бозентан должен быть обязательно использован для лечения легочной артериальной гипертензии у больных системной склеродермией.
5. В двух высококачественных рандомизированных исследованиях показано, что синтаксентан улучшает физическую активность, функциональный класс и некоторые гемодинамические параметры при легочной артериальной гипертензии. В настоящее время синтаксентан может также применяться для лечения легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией.
6. В одном высококачественном рандомизированном контролируемом исследовании показано, что силденафил увеличивает физическую активность, функциональный класс и некоторые гемодинамические параметры у больных с легочной артериальной гипертензией. Силденафил может применяться для лечения легочной артериальной гипертензии у больных системной склеродермией.
7. В одном высококачественном рандомизированном контролируемом исследовании показано, что постоянное внутривенное введение эпопростенола увеличивает физическую активность, функциональный класс и гемодинамические параметры при легочной артериальной гипертензии, ассоциированной со склеродермией. Внутривенное введение эпопростенола должно быть применено в лечении больных с тяжелой легочной гипертензией, обусловленной склеродермией.

III. Склеродермическое поражение кожи

8. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что метотрексат улучшает состояние кожи у больных с ранней диффузной склеродермией. Положительного влияния на другие органные проявления не установлено. Метотрексат может быть рекомендован для лечения поражения кожи у больных диффузной системной склеродермией.

IV. Склеродермическое интерстициальное поражение легких

9. На основании анализа результатов двух высококачественных рандомизированных контролируемых исследований циклофосфамид, несмотря на его токсичность, должен быть рекомендован для лечения интерстициального поражения легких при системной склеродермии.

V. Склеродермический почечный криз

10. Несмотря на недостаточное количество рандомизированных контролируемых ис-

https://t.me/medknigi

следований, эксперты считают, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента должны быть применены в лечении склеродермического криза.

11. Результаты 4 ретроспективных исследований показали, что применение глюкокортикостероидов ассоциируется с высоким риском склеродермического почечного криза. Применение глюкокортикостероидов у больных системной склеродермией требует постоянного мониторинга артериального давления и функции почек.

VI. Поражение желудочно-кишечного тракта у больных системной склеродермией

12. Несмотря на недостаточное количество специальных рандомизированных контролируемых исследований, эксперты считают, что ингибиторы протонной помпы должны применяться для профилактики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ээзофагеальных язв и стриктур при системной склеродермии.
13. Несмотря на недостаточное количество специальных рандомизированных контролируемых исследований, эксперты считают, что прокинетики должны применяться для лечения симптомов нарушения моторики (дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ощущение раннего насыщения, переполнения желудка, вздутия живота, псевдообструкция и др.).
14. Несмотря на недостаточное количество специальных рандомизированных контролируемых исследований, эксперты считают, что при развитии мальабсорбции, обусловленной бактериальным ростом, могут быть использованы ротирующие антибиотики.

https://t.me/medknigi

85 Лечение синдрома Шегрена

Синдром Шегрена — хроническое аутоиммунное заболевание, относящееся к группе диффузных заболеваний соединительной ткани, характеризующееся поражением экзокринных желез (прежде всего слезных и околоушных) с лимфоидно-плазмоклеточной инфильтрацией и гипофункцией, что клинически проявляется ксеростомией, ксерофтальмией, сухостью слизистых оболочек носа, гортани, трахеи, бронхов, женских половых органов, атрофическим гастритом и разнообразными системными проявлениями.

Различают первичный и вторичный синдром Шегрена. Первичный синдром Шегрена (болезнь Шегрена) является самостоятельной нозологической единицей, вторичный развивается на фоне системных заболеваний соединительной ткани (чаще на фоне ревматоидного артрита) или при других аутоиммунных заболеваниях (аутоиммунном гепатите, аутоиммунном тиреоидите, первичном билиарном циррозе печени и др.).

Далее будет обсуждаться первичный синдром (болезнь) Шегрена.

Болезнь Шегрена встречается у 0,1—3,3 % людей в общей популяции, причем женщины болеют в 10—25 раз чаще по сравнению с мужчинами. Наиболее поражаемый возраст — средний и пожилой. А. А. Сигидин (2004) указывает, что 90% всех больных болезнью Шегрена составляют женщины среднего и пожилого возраста.

Этиология болезни окончательно не выяснена. Большинство исследователей предполагают вирусную природу заболевания (вирус Эбштейна-Барра, цитомегаловирус, ретровирусы, в частности, вирус иммунодефицита человека). В качестве триггерного фактора признают психоэмоциональные стрессовые ситуации. Большая роль отводится наследственно-генетической предрасположенности к болезни Шегрена, особенно часто заболевают носители антигенов гистосовместимости HLA-B8, DRW3, Ia715, Ia-35.

В патогенезе болезни Шегрена наиболее значимую роль играют следующие факторы:

- повреждение этиологическим фактором эпителиальных клеток экзокринных желез, экспрессия на их поверхности HLA-антигенов II класса, скопление в экзокринных железах большого количества Т- и В-лимфоцитов, продукция большого количества провоспалительных цитокинов, вызывающих развитие воспаления в пораженных железах;
- продукция большого количества аутоантител, направленных против собственных компонентов экзокринных желез, формирование иммунных комплексов, развитие аутоиммунного воспаления.

Основной патоморфологический признак болезни Шегрена, как указывает Я. А. Сигидин (2004), это лимфоцитарная и плазмоклеточная инфильтрация слюнных, слезных, бронхиальных, желудочных, кишечных, влагалищных желез. Лимфоидные инфильтраты могут (но все-таки не часто) формироваться также в легких, почках, скелетной мускулатуре и вызывать соответствующие нарушения. Лимфоидные инфильтраты состоят преимущественно из Т-лимфоцитов (на их долю приходится 70 % клеток), В-лимфоцитов (около 20 % клеток) и синтезируют провоспалительные цитокины и иммуноглобулины IgM, IgG. У больных с болезнью Шегрена обнаружено также уменьшение в коже количества потовых и сальных желез, что способствует развитию сухости кожи.

Клиническая картина болезни Шегрена описана во 2 томе руководства «Диагностика болезней внутренних органов», здесь же приведем лишь пересмотренные **диагностические критерии** Европейского центра по изучению болезни Шегрена (**табл. 85.1**). Диагностические критерии Института ревматологии РАМН приведены в **табл. 85.2**.

В. В. Васильев (2008) предлагает для *диагностики болезни Шегрена в поликлинических условиях* пользоваться следующими клинико-лабораторными критериями:

1) артралгии, реже неэрозивный артрит мелких суставов кистей, утренняя скованность до 30 минут;
2) рецидивирующий сиалоаденит или постепенное увеличение слюнных желез;
3) сухость слизистой оболочки полости рта (носоглотки) и быстрое развитие множественного, преимущественного пришеечного, кариеса;
4) рецидивирующий хронический конъюнктивит;
5) синдром Рейно или рецидивирующая пурпура;
6) стойкое увеличение СОЭ;
7) гипергаммаглобулинемия;
8) высокие титры РФ.

Хотя ни один из признаков не является строго

https://t.me/medknigi

Таблица 85.1. Пересмотренные диагностические критерии болезни Шегрена Европейского центра по болезни Шегрена (2002)

I. Офтальмологические признаки – при положительном ответе хотя бы на один из следующих вопросов:
- Имеется ли ежедневное устойчивое ощущение сухости глаз в течение 3 месяцев?
- Имеется ли ежедневное устойчивое ощущение «песка» или «соринки» в глазах?
- Используются ли заменители слез более чем 3 раза в сутки?

II. Стоматологические признаки – при положительном ответе хотя бы на один из следующих вопросов:
- Имеется ли ежедневное ощущение сухости рта в течение > 3 месяцев?
- Имеется ли рецидивирующая или постоянная припухлость слюнных желез?
- Часто ли употребляется жидкость для смачивания сухой пищи?

III. Объективные признаки офтальмологического поражения – положительный результате хотя бы одного из следующих тестов:
- Тест Ширмера, выполненный без анестезии (≤ 5 мм за 5 минут)
- Бенгальская роза или другие офтальмологические краски (> 4 согласно Bijsterveld's в количественной оценке)

IV. Гистопатологический признак
- Очаговый лимфоцитарный сиалоаденит в малых слюнных железах, оцененный экспертом гистопатологом с количеством фокусов = или > 1, определяемым как количество лимфоидных фокусов, ≥ 50 лимфоцитов в 4 $мм^2$ ткани железы

V. Объективные признаки поражения слюнных желез – положительный результат хотя бы одного из следующих диагностических тестов:
- Нестимулированная общая саливация (≤1,5 мл за 15 минут).
- Сиалография околоушных слюнных желез – диффузные сиалоэктазы (точечные, полости или деструктивный образец) без признаков обструкции в главных протоках.
- Сцинтиграфия слюнных желез, показывающая задержку поглощения, сниженную концентрацию и/или сниженную экскрецию индикатора

VI. Иммунопатологический признак
- Наличие аутоантител к SS-A/Ro и/или SS-B/La антигенам в сыворотке

Диагностическое правило:

У больного без какого-либо связанного заболевания БШ может быть определена при наличии любых 4 из 6 диагностических критериев и обязательного присутствия V или VI критерия или при наличии 3 из 4 объективных критериев (III, IV, V, VI). У больного с потенциально связанным заболеванием (для примера, другое хорошо определяемое заболевание соединительной ткани), наличие I или II плюс любые два из критериев III, IV, V могут рассматриваться как указывающие на наличие СШ

Критерии исключения:
- лучевая терапия области головы и шеи
- гепатит С
- ВИЧ-инфекция
- предшествующая лимфома или саркоидоз
- реакция отторжения трансплантата
- использование антихолинергических препаратов

специфичным для СШ/БШ, наличие 4 и более признаков позволяет в 80–90 % случаев заподозрить и в дальнейшем подтвердить с помощью специальных методов исследования диагноз БШ или СШ.

Тест с бенгальским розовым для оценки поражения глаз (в описании Я. А. Сигидина, 2004). Раствор бенгальского розового вводят в нижний свод каждого глаза и просят пациента 2 раза мигнуть. Разрушенный вследствие повышенной сухости конъюнктивальный эпителий окрашивается в красный цвет, и исследователь подсчитывает количество красных точек по следующим градациям:
- 1+ (редкий разброс красных точек);
- 2+ (густо разбросанные красные точки);
- 3+ (сливные красные точки).

Подсчеты проводят в трех областях каждого глаза (латеральная и назальная конъюнктива и роговица) и суммируют. Результат, превышающий величину 4+, расценивается как патологический и свидетельствует о наличии сухого конъюнктивита.

https://t.me/medknigi

Таблица 85.2. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена (Институт ревматологии РАМН)

I. Сухой конъюнктивит/кератоконъюнктивит:
1) снижение слезовыделения — стимулированный тест Ширмера < 10 мм/5 минут
2) окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы бенгальским розовым и флюоресцеином +1 и выше*
3) снижение времени разрыва прекорнеальной слезной пленки < 10 секунд

II. Паренхиматозный сиаладенит:
1) сиалометрия < 2,5 мл/мин (стимулированная)
2) обнаружение полостей > 1 мм при сиалографии
3) очагово-диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация в биоптатах слюнных желез (> 2 фокусов в 4 мм^2 в 4 оцениваемых железках)**

III. Лабораторные признаки аутоиммунного заболевания:
1) положительный РФ (титр 1 : 80) или
2) положительный АНФ (титр 1 : 160) или
3) обнаружение Ro/La антиядерных антител

Диагностические правила

Определенный диагноз болезни Шегрена (БШ) может быть поставлен при наличии первых двух критериев (I, II) и не менее одного признака из III критерия, при исключении СКВ, ССД, РА и аутоиммунных гепатобилиарных заболеваний

Вероятный диагноз БШ может быть поставлен при наличии III критерия и следующих признаков:
1) неравномерность заполнения паренхимы в виде облачков и отсутствие контрастирования протоков IV и V порядка
2) снижение слезовыделения при использовании стимулированного теста Ширмера от 25–10 мм/5 мин
3) окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы бенгальским розовым или флюоресцеином = 1+ и более
4) незначительное увеличение слюнных желез или рецидивирующий паротит
5) исключение ДБСТ, РА и гепатобилиарных поражений печени

Диагноз синдрома Шегрена может быть поставлен при наличии четко верифицированного заболевания (ДБСТ, РА, аутоиммунные гепатобилиарные заболевания) и одного из первых двух критериев

* Количественная оценка окраски эпителия конъюнктивы и роговицы, предложенная Ю В. Юдиной для диагностики сухого конъюнктивита/кератоконъюнктивита.

** Фокус — скопление лимфоидных клеток не менее 50 в 4 мм^2 поверхности слюнной железы. Средний фокус по 4-м оцениваемым малым слюнным железам.

Антитела к SS-A/Ro (Robert)-антигену. SS-A/Ro-антиген (вероятно, цитоплазматический) — это полипептиды 60 кДа и 52 кДа, образующие комплекс с Ro PHK (hY1, hY3 и hY5). Функциональная роль этого антигена пока не ясна.

В норме при использовании иммуноферментного анализа уровень антител к SS-A/Ro < 25 ЕД/мл; антител к SS-A/Ro–52 кДа и SS-A/Ro-60 кДа< 10 ЕД/мл.

У больных с болезнью и синдромом Шегрена антитела к SS-A/Ro выявляются в сыворотке крови в 40–80 % случаев, при этом у 50 % больных антитела реагируют с белком 60 кДа и 52 кДа, у 40 % больных — только с белком 52 кДа. Антитела к SS-A/Ro могут определяться также в крови у больных системной красной волчанкой.

Антитела к SS-B/La (Lane)-антигену. Антиген SS-B/La (имеет цитоплазматическое и ядерное происхождение) — это комплекс 48 кДа фосфопротеина с Ro PHK (hY1-hY5), является транскрипционным фактором для PHK-полимеразы III.

В норме уровень антител к SS-B/La в сыворотке крови < 25 ЕД/л (метод ИФА).

Антитела к SS-B/La обнаруживаются в сыворотке крови больных болезнью и синдромом Шегрена в 40–50 % случаев и ассоциируются с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией слюнных желез и экстрагландулярными проявлениями (пурпура, васкулит, лимфаденопатия) (Harley J. B., 1989).

Приводим описание **теста Ширмера**, предложенного для распознавания уменьшенного слезоотделения в изложении Я. А. Сигидина (2004): полоску фильтровальной бумаги шириной 5 мм закладывают верхним концом за нижнее веко на границе его средней и внутренний трети. В норме полоска фильтровальной бумаги намокает за 5 минут не менее чем на 15 мм. При более низких результатах секреция слез может быть стимулирована вдыханием 10 % раствора аммония хлорида, флакон с которым располагают на 15 см ниже носа («форсированная проба Ширмера»).

https://t.me/medknigi

Таблица 85.3. Классификация болезни Шегрена

Течение: подострое, хроническое

Стадии развития: начальная, развернутая, поздняя

Клинико-морфологическая и функциональная характеристика поражений:

Слюнные железы	Паренхиматозный сиалоаденит (рецидивирующий), увеличение I, II и гипофункция слюнных желез I, II, III степени
Слезные железы и глаза	Сухой конъюнктивит/блефароконъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит (дистрофия эпителия конъюнктивы I, II и роговицы I, II, III степени), нитчатый кератит, буллезно-нитчатый кератит, ксероз роговой оболочки, гиполакримия I, II, III степени
Слизистые оболочки	Стоматит афтозный/грибковый (рецидивирующий), сухой субатрофический/атрофический ринофаринголарингит, сухой трахеобронхит, сухой кольпит
Кожа	Сухость кожи, хейлит, уртикарные высыпания, кольцевидная и узловатая эритема, фотодерматоз, подкожные узелки, рецидивирующая крапивница
Ретикулоэндотелиальная система	Регионарная (генерализованная) лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, псевдолимфома, лимфома, миелодиспластический синдром
Суставы	Артралгии, рецидивирующий неэрозивный артрит, диффузный отек кистей, болевые сгибательные контрактуры кистей
Мышцы	Миалгии, миозит
Серозные оболочки	Полисерозит (плеврит, перикардит, периспленит, перигепатит) сухой, выпотной
Сосуды	Синдром Рейно, лимфоцитарный/деструктивный васкулит, облитерирующий эндартериит, рецидивирующая гипергаммакриоглобулинемическая, смешанная и тромбоцитопеническая пурпура, сетчатое ливедо
Легкие	Лимфоцитарный пневмонит, неспецифический интерстициальный пневмонит/фиброз I, II, III типов, рецидивирующие пневмонии
Почки	Почечный канальцевый ацидоз I, II типа, несахарный диабет, гипокалиемический паралич, мочекаменная болезнь, нефрокальциноз, тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулонефрит/нефротический синдром, ОПН/ХПН
Желудочно-кишечный тракт	Гипотония пищевода, антральный/диффузный атрофический гастрит, неоплазма желудка, панкреатит, аутоиммунный холангит, персистирующий гепатит
Нервная система	Поражение периферической нервной системы (сенсорная, сенсорно-моторная полинейропатия, множественная мононевропатия, мононеврит, радикулоневропатия, туннельная невропатия), поражение ЦНС (нарушение мозгового кровообращения, цереброваскулит, болезнь Паркинсона, энцефаломиелополирадикулонейропатия с поперечным миелитом)
Щитовидная железа	Аутоиммунный тиреоидит (эутиреоз, гипотиреоз, тиреотоксикоз)

Следует обратить внимание на то, что *ревматоидный фактор* обнаруживается практически у 100 % больных, что важно учитывать при проведении дифференциальной диагностики с ревматоидным артритом. Важно в затруднительных случаях определять наличие в крови антител к циклическому цитруллинированному полипептиду (они высокоспецифичны для ревматоидного артрита и не характерны для болезни Шегрена). В случае развития синдрома Шегрена при ревматоидном артрите в сыворотке определяются и ревматоидный фактор, и антитела к циклическому цитруллинированному полипептиду.

Классификация болезни Шегрена разработана в Институте ревматологии РАМН и представлена в **табл. 85.3**.

Варианты течения болезни Шегрена В. В. Васильев, М. В. Симонова и Т. Н. Сафонова (1997) характеризуют следующим образом.

Хроническое течение заболевания проявляется преимущественно поражением экзокринных желез, и эта симптоматика, разумеется, доминирует в клинической картине, системные (внежелезистые) проявления развиваются редко.

Хроническая форма болезни Шегрена наблюдается преимущественно у лиц более пожилого

https://t.me/medknigi

возраста. Главные клинические проявления — ощущение сухости во рту и в глазах, резь и чувство песка в глазах, редко бывают артралгии, постепенно увеличиваются и становятся хорошо заметны при осмотре и пальпации околоушные и подчелюстные железы.

Отмечаются умеренное увеличение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, появление в крови ревматоидного фактора, но еще в низких титрах.

Заболевание в хроническое форме длится долго, но при отсутствии патогенетического лечения может трансформироваться в подострое течение.

Подострое течение имеет место у 70 % больных в более молодом возрасте. Начало заболевания проявляется клинической картиной достаточно ярко выраженного паротита (боли, увеличение обеих околоушных желез, повышение температуры тела, артралгии, реже миалгии). Указанная симптоматика заставляет дифференцировать это поражение околоушных желез иногда даже с вирусным паротитом. Однако, в отличие от эпидемического вирусного паротита, при болезни Шегрена одновременно появляются жалобы на рези и чувство песка в глазах и объективные симптомы конъюнктивита. В отличие от хронического течения, при подостром течении болезни Шегрена уже в первые дни появляются выраженные лабораторные сдвиги, которые в дальнейшем сохраняются постоянно: выраженное увеличение СОЭ, нормохромная анемия, лейкопения, высокий уровень гаммаглобулинов в сыворотке крови, высокие титры ревматоидного фактора и антител к SS-A/Ro-антигену и SS-B/La-антигену. Главной клинической особенностью подострого течения болезни Шегрена является развитие висцеральной патологии (она перечислена в таблице 1), даже возможно ее прогрессирование и увеличение количества пораженных органов.

Течение болезни Шегрена по подострому варианту, к сожалению, рано приводит к инвалидизации больных. Наряду с этим нарушения функции экзокринных желез выражены меньше, чем при хроническом течении заболевания.

Приступая к лечению, очень важно оценить **степень активности заболевания**.

Высокая (III ст.) активность характеризуется следующими критериями:

- развитие рецидивирующих паротита, стоматита, кератоконъюнктивита с выраженной клинической картиной;
- наличие рецидивирующей гипергаммаглобулинемической и криоглобулинемической пурпуры, миозита, неэрозивного артрита, некротических изменений кожи, гломерулонефрита, интерстициального поражения легких, увеличенной печени, селезенки, лимфаденопатии — то есть наличие в клинической картине экстражелезистых системных проявлений;
- выраженные лабораторные признаки активности заболевания (значительное увеличение СОЭ, яркие изменения иммунологических показателей, гипергаммаглобулинемия, высокие титры ревматоидного фактора и антител к антигенам SS-A/Ro и SS-B/La).

Умеренная (II ст.) активность имеет следующую характеристику:

- рецидивы паротита, кератоконъюнктивита, кожной пурпуры с язвенно-некротическими изменениями кожи, артриты наблюдаются реже и не так ярко выражены, как при III ст. активности;
- значительно реже отмечаются системные (экстражелезистые) проявления и выраженность их значительно меньше;
- лабораторные признаки воспалительного процесса менее выражены.

Минимальная (I ст.) активность характеризуется:

- преобладанием симптоматики поражения экзокринных желез (прежде всего слюнных желез), кератоконъюнктивита, ксеростомии, атрофического гастрита;
- отсутствием системных висцеральных поражений;
- минимальными лабораторными признаками активности, нерезкими иммунологическими нарушениями.

Цели лечения и лечебная программа

Лечение больных болезнью Шегрена проводят с учетом выраженности симптоматики, варианта течения, степени активности заболевания, наличия висцеральной (системной) патологии.

Основными целями лечения являются:

- купирование симптоматики заболевания и достижение клинико-лабораторной ремиссии;
- предупреждение развития таких тяжелых экстрагландулярных поражений, как генерализованный васкулит с язвенно-некротическими поражениями кожи, тяжелое поражение центральной и периферической нервной системы, трансформация в злокачественные лимфопролиферативные заболевания — лимфому, хронический лимфолейкоз;
- улучшение качества жизни и сохранение работоспособности (хотя бы ограниченной).

Показания к госпитализации больных:

- резко выраженное увеличение околоушных слюнных и слезных желез с яркой клинической

картиной сиалоаденита с целью своевременной дифференциальной диагностики, исключения лимфопролиферативных заболеваний и гнойного сиалоаденита;
- наличие выраженной распространенной лимфаденопатии, спленомегалии, гепатомегалии (цель госпитализации — углубленное исследование пациента с использованием УЗИ, КТ и других методов для исключения лимфопролиферативных заболеваний);
- наличие клинических симптомов — генерализованного системного васкулита (гипергаммаглобулинемическая, гиперкриоглобулинемическая или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура с ДВС-синдромом), язвенно-некротические поражения кожи конечностей, туловища, слизистой оболочки полости рта, криоглобулинемического гломерулонефрита;
- клиническая картина тяжелого поражения центральной и периферической нервной системы (энцефаломиелополирадикулонейропатия);
- выраженная желудочно-кишечная симптоматика (снижение аппетита, боли в эпигастрии, тошнота, рвота, иногда частый жидкий стул), особенно при наличии похудания (цель госпитализации — уточнение функционального состояния желудка, кишечника, поджелудочной железы, исключение аутоиммунного панкреатита, злокачественных заболеваний желудочно-кишечного тракта);
- нарастающая отрицательная динамика общего анализа крови (прогрессирующая лейкопения до $2{,}0\times10^9$/л и ниже, тромбоцитопения $< 100\times10^9$/л, анемия) и общего анализа мочи (нарастающая протеинурия $> 0{,}5-1{,}0$ г/сут).

Лечебная программа включает следующие направления:
1. Режим и лечебное питание.
2. Патогенетическое лечение глюкокортикостероидами и цитостатическими препаратами, биологическими агентами.
3. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов.
4. Лечение системных проявлений.
5. Экстракорпоральные методы лечения.
6. Лечение ксеростомии и сухого кератоконъюнктивита.

Режим и лечебное питание

Больные должны избегать психоэмоциональных стрессовых ситуаций (они усугубляют течение заболевания) и вести здоровый образ жизни, быть физически активными, не курить, не злоупотреблять алкоголем.

Необходимо также соблюдать следующие рекомендации по питанию. У большинства больных наблюдается поражение желудочно-кишечного тракта, развивается секреторная недостаточность желез желудка, имеется атрофический гастрит, причем стимулирование секреции желудочных желез обычно является бесперспективной задачей. В связи с этим пища должна быть механически и химически щадящей, достаточно увлажненной, не сухой, с нормальным содержанием белков (около 100–110 г), жиров (около 90 г при нормальной массе тела, при избыточной массе количество жира в рационе ограничивается), углеводов (около 400 г) с достаточным содержанием электролитов и витамина А (улучшает функциональное состояние эпителия секреторных желез). При отсутствии аллергических реакций на витаминные препараты целесообразно принимать сбалансированные поливитаминные комплексы. Пищу следует принимать 5–6 раз в день небольшими порциями. Целесообразно во время еды принимать препараты пепсина и соляной кислоты, желудочный сок, пепсидил. Следует отметить, что в настоящее время при атрофическом гастрите практически не проводят вышеуказанную заместительную терапию. Мы не считаем эту точку зрения правильной. Как правило, имеет место недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, поэтому прием пищи целесообразно сопровождать приемом ферментных препаратов: панзинорма, панкреатина, мезима-форте 10 000, креона и др. хотя бы в течение 2–3 месяцев с дальнейшим периодическим повторением этих курсов.

Больному следует избегать чрезмерной длительной инсоляции, которая ухудшает состояние обычно сухой кожи и может способствовать обострению болезни Шегрена. Следует категорически отказаться от курения и алкоголя.

Больным с болезнью Шегрена не следует принимать лекарственные препараты, усиливающие ксеростомию, ксерофтальмию (антидепрессанты, диуретики, клофелин). Необходимо избегать пребывания в странах с сухим жарким климатом, уменьшить голосовые и зрительные нагрузки (особенно работу с компьютером), исключить работу с токсическими веществами и в условиях запыленности. В помещении следует использовать увлажнители воздуха.

Больным следует посещать стоматолога (профилактические осмотры), применять фторсодержащие и противовоспалительные зубные пасты с целью предупреждения кариеса и стоматита.

https://t.me/medknigi

Патогенетическое лечение глюкокортикостероидами, цитостатиками, биологическими агентами

Основой лечения больных болезнью Шегрена, особенно при высокой активности патологического процесса, является патогенетическая терапия, которая в настоящее время представлена тремя группами препаратов:

- глюкокортикостероиды;
- негормональные иммунодепрессанты (цитостатики);
- биологические агенты.

Подробно о механизме действия названных групп препаратов см. в главах «Лечение ревматоидного артрита», «Лечение системных васкулитов». Здесь лишь подчеркнем, что патогенетическое лечение направлено на подавление избыточной пролиферации лимфоцитов в пораженных экзокринных железах, иммуновоспалительного процесса, продукции аутоантител, гиперпродукции провоспалительных цитокинов.

Больным болезнью Шегрена на начальной стадии и с невысокой или минимальной активностью, с нетяжелыми рецидивирующими сиалоаденитами и минимальными системными проявлениями (нерезко выраженный суставной синдром, почечный канальцевый ацидоз) можно применять глюкокортикоиды в небольшой дозе (преднизолон 5 мг или медрол 4 мг 1 раз в сутки утром, редко у таких больных возникает необходимость в назначении более высоких доз преднизолона). Ранее рекомендовали лечение преднизолоном сочетать с приемом аминохинолиновых соединений (плаквенил по 200—400 мг в сутки). В настоящее время аминохинолиновые соединения в лечении болезни Шегрена не применяются в связи с отсутствием эффекта при этом заболевании.

Указанные дозы глюкокортикостероидов следует применять длительно в течение многих месяцев под контролем клинического течения заболевания. К сожалению, сроки лечения не определены, понятно, что терапия проводится длительно. Через 2—3 месяца лечения при получении четкого клинического эффекта можно попытаться дозу снизить на 1,25 мг, а еще через 1 мес. — еще на 1,25 мг. Таким образом, поддерживающая доза преднизолона может составить около 2,5—1,25 мг 1 раз в день, принимать ее можно очень долго. Следует подчеркнуть необходимость сопутствующего приема препаратов кальция и витамина D3 для профилактики остеопороза. На фоне длительной терапии малыми дозами глюкокортикостероидов уменьшается частота рецидивов сиалоаденита, возможно увеличение саливации, но, к сожалению, незначительное и далеко не у всех больных.

В развернутой и более поздней стадии заболевания, по сути при хроническом течении болезни Шегрена с минимальной или даже умеренной активностью иммуновоспалительного процесса и значительным увеличением околоушных желез и выраженной в них очаговой или диффузной пролиферацией (ее диагностике помогает УЗИ околоушных желез), но без наличия системных висцеральных проявлений преднизолон применяется в суточной дозе 5—10 мг в сочетании с цитостатиком, уменьшающим пролиферацию лимфоцитов, в том числе В-лимфоцитов хлорамбуцилом (лейкераном). При этом лейкеран вначале назначают в дозе 2—4 мг/сут в течение года, в последующем в дозе 6—14 мг в неделю в течение многих лет. На протяжении всего этого периода применяется также и преднизолон с возможным дальнейшим снижением дозы на 1,25 мг в 1—2 недели до достижения индивидуальной поддерживающей дозы (2,5—5 мг в день).

При отсутствии висцеропатий, но при развитии рецидивирующей криоглобулинемической смешанной моноклональной криоглобулинемии, выраженной сенсорно-моторной полинейропатии следует к малым дозам преднизолона (5—10 мг/сут) добавить не хлорамбуцил, а циклофосфамид — вначале в дозе 200 мг в неделю в течение 2—3 месяцев, а затем по 400 мг в месяц.

Лечение глюкокортикоидами в малых дозах и цитостатиками весьма эффективно, значительно улучшает течение заболевания, уменьшает и даже у большинства больных нормализует размеры околоушных и подчелюстных желез, усиливает саливацию, значительно уменьшает выраженность сухого кератоконъюнктивита, предупреждает развитие лимфопролиферативных заболеваний.

При высокой активности заболевания и системных проявлениях болезни Шегрена требуются значительно более высокие дозы преднизолона и цитостатиков (см. далее в разделе «Лечение системных проявлений»).

О побочных эффектах глюкокортикоидов и цитостатиков см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

В последние годы обсуждается возможность и целесообразность лечения болезни Шегрена препаратами, получившими название биологических агентов (препаратов).

Я. А. Сигидин и Г. В. Лукина (2007) называют биологическими препаратами в ревматологии такие лекарственные средства, которые влияют

на естественное функционирование основных биологических систем организма — антител, цитокинов, клеточных рецепторов, их антагонистов и т. д. Подробно биологические препараты представлены в главе «Лечение ревматоидного артрита». Здесь же будут названы те препараты из группы биологических агентов, возможность применения которых в лечении болезни Шегрена обсуждается в последние годы.

Одним из таких препаратов является *инфликсимаб* — он содержит химерные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли-α (препарат на 75 % состоит из человеческих антител и на 25 % из мышиных). Инфликсимаб с высокой специфичностью связывается как с растворимым, так и с мембраносвязанным фактором некроза опухоли-α, инактивируя его. Инактивация фактора некроза опухоли-α очень важна, так как этот цитокин играет важнейшую роль в развитии иммуновоспалительных процессов, в том числе при болезни Шегрена.

Известны результаты исследования Steinfeld S. D. и соавт. (2003), которые проводили лечение болезни Шегрена инфликсимабом (ремикейдом). Назначение инфликсимаба в дозе 3 мг/кг массы тела на 0, 3, 8-й неделе внутривенно капельно приводило к достоверному повышению продукции слюны, слез, снижению иммунологических показателей активности. Интересно, что выраженная положительная динамика была выявлена уже после второй инфузии инфликсимаба и сохранялась в течение 2 месяцев после завершения курса лечения инфликсимабом. Особенно заметным было уменьшение признаков полинейропатии.

Однако в 2004 г. были опубликованы данные Mariette X. и соавт. по лечению первичного синдрома Шегрена инфликсимабом. Это было многоцентровое, двойное слепое исследование по лечению инфликсимабом 103 больных с первичным синдромом (болезнью) Шегрена. Авторы обнаружили неэффективность инфликсимаба у больных первичным синдромом Шегрена.

Вероятно, требуются дальнейшие исследования об эффективности и целесообразности применения инфликсимаба при болезни Шегрена.

Большой интерес представляет возможность применения *ритуксимаба* для лечения болезни Шегрена. Как указывалось ранее, в патогенезе заболевания огромную роль играет экспансия и гиперактивность В-лимфоцитов, с которой ассоциированы системные проявления болезни Шегрена, гипергаммаглобулинемия, продукция различных аутоантител, формирование лимфоэпителиального сиалоаденита и высокая частота развития неходжкинских В-клеточных лимфом (Mackaya F. и соавт., 2007, Lavie F. и соавт., 2004).

Ритуксимаб (мабтера) является препаратом, содержащим генно-инженерные химерные моноклональные антитела (человеческие и мышиные), направленные против антигена CD20, находящегося на поверхности зрелых В-лимфоцитов. Как известно, зрелые В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Ритуксимаб приводит к резкому сокращению на длительный срок популяции зрелых В-лимфоцитов.

В настоящее время уже опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных изучению эффективности ритуксимаба при болезни Шегрена (Somer и соавт., 2003; Pijpe и соавт,. 2005; Seror и соавт., 2007; Devauchelle-Pensec и соавт., 2007; Dass и соавт., 2008; О. А. Логвиненко, В. И. Васильев, 2009 и др.). Ритуксимаб (мабтера) применялся, как правило, по стандартной схеме: внутривенно капельно в дозе 375 мг/м^2 поверхности тела 1 раз в неделю в течение 4 недель. В большинстве исследований отмечено улучшение (субъективно и объективно) со стороны глаз, уменьшение сухости во рту и увеличение саливации. Имеются указания на эффективность применения ритуксимаба при системных проявлениях болезни Шегрена. По данным многоцентрового Европейского исследования, у 82 % больных болезнью Шегрена, получавших ритуксимаб по поводу системных проявлений (кожный васкулит, полинейропатия, артрит, поражение легких, тромбоцитопения, энтеропатия) отмечена эффективность лечения. Ритуксимаб оказался эффективным также в лечении криоглобулинемического васкулита, гломерулонефрита, интерстициального поражения легких. Вероятно, ритуксимаб в лечении болезни Шегрена займет место препарата, который будет применяться для лечения наиболее тяжелых форм заболевания с системными проявлениями, устойчивых к лечению глюкокортикостероидами и цитостатиками. Исследования в этом отношении продолжаются.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов

Нестероидные противовоспалительные препараты не являются патогенетическими средствами при болезни Шегрена и эффективность их невелика.

В. И. Васильев (2008) указывает, что в стандартных терапевтических дозах НПВП короткими курсами могут применяться при обострении хронического сиалоаденита и суставных

проявлений. Учитывая наличие атрофического гастрита у больных с болезнью Шегрена, целесообразнее применять НПВП — селективные ЦОГ-2-ингибиторы (нимесулид, мелоксикам и др.). Подробно о НПВП см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение системных проявлений

Течение болезни Шегрена может осложниться выраженными системными проявлениями и висцеральными поражениями (см. табл. 85.3), которые могут осложнить прогноз заболевания.

Системные проявления болезни Шегрена (генерализованная лимфаденопатия, диффузное интерстициальное поражение легких, генерализованный васкулит с язвенно-некротическими изменениями кожи, интерстициальный или криоглобулинемический гломерулонефрит, тяжелые поражения центральной и периферической нервной системы, в частности, энцефаломиелорадикулоневрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, миозит, MALT-лимфома) лечатся высокими дозами преднизолона (30–60 мг/сутки) в сочетании с цитостатиками (циклофосфамид 0,8–3,0 г/мес. обычно в виде внутримышечных инъекций 200–300 мг 1–2 раза в неделю или хлорамбуцил 6–10 мг/сут).

В наиболее тяжелых ситуациях при болезни Шегрена проводится пульс-терапия метилпреднизолоном или комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом. Пульс-терапия метилпреднизолоном проводится следующим образом: 500–1000 мг метилпреднизолона, обычно в виде препарата солумедрол, вводится внутривенно капельно в течение 30–45 минут в 300–350 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день на протяжении 3 дней. Комбинированная пульс-терапия заключается в том, что во второй день пульс-терапии метилпреднизолоном внутривенно капельно вводится 1000 мг циклофосфамида однократно.

В. И. Васильев (2008) называет следующие *показания к пульс-терапии метилпреднизолоном*:

- выпотной серозит;
- тяжелые лекарственные аллергические реакции;
- наличие противопоказаний к применению циклофосфамида (в этом случае комбинированная пульс-терапия не проводится, больной получает только пульс-терапию метилпреднизолоном).

Показания к комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом (В. И. Васильев, 2008):

- длительное массивное увеличение слюнных желез с диффузной инфильтрацией (> 400 клеток в поле зрения) и синтезом моноклональных иммуноглобулинов;
- ангиоиммунобластная лимфома, MALT-лимфома (mucosassociated-lymphoid-tissue) — B-клеточная лимфома, происходящая из слизистой оболочки, лимфоплазмоцитарная лимфома без признаков поражения костного мозга;
- очаги лимфоидной инфильтрации в легких, альвеолярный легочный фиброз (фиброзирующий альвеолит);
- интерстициальный нефрит, криоглобулинемический гломерулонефрит с нефротическим синдромом;
- язвенно-некротический кожный васкулит;
- тяжелое поражение нервной системы: мононеврит, полиневрит, энцефаломиелополирадикулоневрит, поперечный и восходящий миелит, цереброваскулит;
- аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения.

После пульсовой терапии больные получают умеренные дозы преднизолона (30–40 мг/сут) и цитостатиков (хлорбутин 4–6 мг/сут или циклофосфамид 200 мг внутримышечно 1–2 раза в неделю).

Течение болезни Шегрена может осложниться кризовыми состояниями, по сути эти вышеперечисленные состояния, а именно: генерализованный васкулит с обширным язвенно-некротическим поражением кожи верхних и нижних конечностей; тяжело протекающий гломерулонефрит с нефротическим синдромом; ишемия верхних и нижних конечностей на фоне смешанной моноклональной криоглобулинемии, тяжелые поражения нервной системы с быстрым развитием симптоматики (энцефаломиелополирадикулоневрит, полиневрит, поперечный и восходящий миелит).

Перечисленные кризовые состояния часто являются жизнеугрожающими или приводят к ранней и быстрой инвалидизации больных. В лечении этих состояний применяют интенсивные методы терапии (то есть комбинированную пульс-терапию и экстракорпоральные методы терапии — см. ниже).

Следует отметить, что при указанных состояниях, а также при развитии ангиоиммунобластной лимфаденопатии, MALT-лимфомы, лимфоплазмоцитарной лимфомы доза вводимого преднизолона может достигать в течение месяца 8–12,0 г, а циклофосфамида — 2–4,0 г, то есть курсы пульс-терапии могут в течение месяца повторяться. В промежутках между курсами пульс-терапии больные должны получать от 10 до 60 мг (или в дозе 0,5–1,0 мг/кг) преднизолона. После

https://t.me/medknigi

достижения клинического эффекта и нормализации показателей воспалительной активности больные постепенно переводятся на поддерживающие дозы преднизолона и циклофосфамида. При проведении интенсивной комбинированной пульс-терапии необходимо проводить биохимический анализ крови с обязательным определением уровня аминотрансфераз. При трехкратном их повышении циклофосфамид в составе комбинированной пульс-терапии отменяют, к нему можно вернуться после нормализации уровня аминотрансфераз в сыворотке крови.

Экстракорпоральные методы лечения

К экстракорпоральным методам лечения относятся плазмаферез, двойная фильтрация, гемосорбция. Основная цель применения экстракорпоральной терапии — удаление избытка циркулирующих иммунных комплексов, аутоантител, иммуномодулирующий эффект и, в конечном итоге, снижение активности иммуновоспалительного процесса, уменьшение дозы препаратов патогенетического действия (глюкокортикостероидов и цитостатиков).

В. И. Васильев (2008) разработал показания к экстракорпоральной терапии.

Абсолютные показания к экстракорпоральной терапии:

- генерализованный кожный язвенно-некротический васкулит на фоне криоглобулинемии с моноклональным РФ в криопреципитатах;
- криоглобулинемический гломерулонефрит;
- гипервязкий синдром;
- энцефаломиелополирадикулоневрит, демиелинизирующая миелопатия, полиневрит, ишемия верхних и нижних конечностей вследствие криоглобулинемического васкулита.

Относительные показания к экстракорпоральной терапии:

- гипергаммаглобулинемическая пурпура;
- мононеврит;
- лекарственный дерматит, отек Квинке, феномен Артюса;
- альвеолярный легочный фиброз.

Экстракорпоральная терапия (3–5 процедур) практически всегда проводится в комбинации с пульс-терапией глюкокортикоидами или комбинированной пульс-терапией (синхронная интенсивная терапия).

В. И. Васильев (2008) указывает, что при интерстициальном нефрите с признаками хронической почечной недостаточности, а также при тяжелых глазных поражениях (буллезно-нитчатый кератит, язвенный кератит) наиболее целесообразна гемосорбция, при криоглобулинемии — криоаферез, двойная фильтрация плазмы, в остальных случаях — плазмаферез.

Лечение ксеростомии и сухого кератоконъюнктивита

Лечение ксеростомии является симптоматическим, но очень важным, так как может улучшить качество жизни, и заключается в повышении саливации (увеличение отделения слюны), заживлении трещин и эрозий слизистой оболочки полости рта.

На ранних стадиях заболевания некоторого увеличения саливации можно добиться, применяя мятные пастилки, леденцы, цитрусовые таблетки без сахара, ломтики лимона.

Для стимуляции саливации рекомендуется также прием препаратов, обладающих холиномиметическим эффектом — пилокарпина и цевимелина.

Цевимелин — производное ацетилхолина, стимулирует мускариновые рецепторы эпителия слюнных и слезных желез, усиливает продукцию слюны и слез.

Цевимелин применяется внутрь по 15–30 мг 3 раза в день во время или после еды (в нашей республике препарат не зарегистрирован).

Пилокарпин обладает тем же механизмом действия, его эффект несколько слабее. За рубежом выпускается форма пилокарпина для приема внутрь под названием саладжен в таблетках по 0,005 г, его принимают по 1 таблетке 3 раза в день во время или после еды, запивая 1 стаканом воды.

Цевимелин и пилокарпин могут вызывать побочные эффекты: потливость, боли в животе, приливы крови к лицу, диарею. Препараты противопоказаны при бронхиальной астме.

Способностью стимулировать продукцию слюны и слез обладает также бромгексин, известный в терапевтической практике как муколитик. Бромгексин стимулирует мускариновые рецепторы слюнных и слезных желез, что приводит к умеренному повышению их секреции. Стимуляция саливации и продукции глазной влаги осуществляется при применении бромгексина в суточной дозе 48 мг, то есть при назначении по 2 таблетки по 8 мг 3 раза в день. Курс лечения бромгексином длится 2–3 мес., в последующем возможны его повторения.

Имеются сообщения об увеличении продукции

слюны при использовании препаратов с антипротеазной активностью, но механизм повышения саливации при этом неизвестен, методики применения антипротеазных препаратов с этой целью не разработаны.

Cummins M. и соавт. (2003) сообщают о достоверном увеличении продукции слюны и слез у больных синдромом Шегрена при приеме внутрь препарата интерферона-α по 150 ME 3 раза в день в течение 24 недель (такая форма интерферона для приема внутрь в нашей стране отсутствует). Однако подобный эффект Mariette (2004) получил при применении интерферона-α внутримышечно 1–3 млн. ME 1–3 раза в неделю. Механизм положительного действия интерферона при ксеростомии и сухом кератоконъюнктивите неизвестен.

Существует метод повышения саливации путем введения глюкокортикостероидов в протоки околоушных слюнных желез. С помощью катетера, применяемого для сиалографии, в протоки околоушных желез вводят раствор преднизолона натрия сукцината в концентрации 2 мг/мл. Процедура выполняется 1 раз в 2 недели, курс лечения 2 мес. Marsh P. и соавт. подчеркивают эффективность этого метода и отсутствие побочных эффектов.

С целью заместительной терапии при тяжелой ксеростомии разработана искусственная слюна, содержащая муцин или муцинкарбоксиметилцеллюлозу. Эти компоненты оказывают протективное действие на слизистую оболочку полости рта, позволяют увлажнять полость рта и длительно сохранять вкусовые ощущения.

При появлении эрозий и трещин слизистой полости рта рекомендуется применять для ускорения эпителизации шиповниковое, облепиховое масло (местно).

Лечение ксерофтальмии является очень актуальной проблемой и должно проводиться вместе с офтальмологом.

На ранних стадиях болезни Шегрена могут быть эффективны пилокарпин и цевимелин (стимулируют слезную секрецию — см. выше), целесообразно применение интерферона-α по 1–3 млн. ME внутримышечно или подкожно 1–3 раза в неделю (см. выше), может быть полезным и иногда даже эффективным лечение бромгексином (48 мг в сутки). Под влиянием бромгексина уменьшаются дискомфорт, ощущение жжения в глазах, снижается количество «слизистых нитей», «глыбок» (Vlachoyiannopoulos P. G., 1998).

Для сохранения остаточной слезной секреции больным рекомендуется ношение темных очков, мягких контактных линз.

Разработаны различные способы блокады слезных путей, что позволяет сохранить те слезы, которые хоть в уменьшенном количестве, но еще вырабатываются у больного: например, обтурация слезных канальцев или слезных точек, благодаря чему слезы не уходят из конъюнктивальной полости; вследствие этого предупреждается высыхание роговицы и образование на ней язв.

В качестве имплантата применяются жесткие полимерные пробочки-обтураторы, которые вводятся в слезные трубочки или точки. К этой операции прибегают в том случае, если результат теста Ширмера менее 5 мм.

При резко выраженной ксерофтальмии проводится операция конъюнктивального покрытия слезных точек свободным лоскутом, который берут с бульбарной конъюнктивы.

Отсутствие эффекта от указанных операций является показанием для операции пересадки в конъюнктивальную полость малых подъязычных слюнных желез, секрет которых, выделяясь в конъюнктивальный мешок, замедляет прогрессирование ксерофтальмии.

С целью заместительной терапии широко применяются препараты искусственных слез. Обычно это водные растворы гидрофильных инертных полимеров (производные метилцеллюлозы, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон), в которые добавляют консерванты для предупреждения инфицированности, а также микроэлементы, буферные системы. Существуют различные препараты искусственных слез: лакрисин, оксиал, слеза натуральная и др. Их надо закапывать в глаза по 2 капли 4–6 раз в день. В последние годы разработан новый препарат лакривит на основе поливинилпирролидона, он дополнительно содержит муколитический компонент и консервант — каталол.

Искусственные слезы могут вызывать побочные эффекты: ощущение слипания век, временное затуманивание зрения, задержку регенерации участков повреждения роговицы, способствуют обтурации.

В настоящее время созданы препараты-гидрогели (например, видисик). При моргании происходит переход геля в жидкую фазу и равномерное распределение по поверхности глазного яблока. В покое структура препарата восстанавливается. Переносимость препарата хорошая.

Kunert K. и соавт. (2000) опубликовали данные о положительном эффекте закапывания в глаза 1 % или 2 % раствора циклоспорина 2–6 раз в сутки. Циклоспорин ингибирует процессы апоптоза эпителиальных клеток роговицы, снижает активность иммунного воспаления, замедляет прогрессирование сухого кератоконъюнктивита.

https://t.me/medknigi

Прогноз

Прогноз при болезни Шегрена в целом можно считать благоприятным в отношении жизни при своевременно начатом и правильно проводимом лечении. Качество жизни при выраженной ксеростомии и ксерофтальмии неудовлетворительное. При выраженных системных проявлениях болезни Шегрена, при развитии тяжелых офтальмологических проявлений прогноз может оказаться неблагоприятным.

https://t.me/medknigi

86 Лечение смешанного заболевания соединительной ткани

Смешанное заболевание соединительной ткани — аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся комбинацией клинических проявлений, свойственных системной красной волчанке, системной склеродермии, дермато/полимиозиту, в сочетании с высоким титром антител в сыворотке крови к ядерному рибонуклеопротеину U1-RNP. В то же время у больных со смешанным заболеванием соединительной ткани отсутствуют другие антитела, в частности, анти-Sm (характерны для системной красной волчанки), анти-SS-A (обнаруживаются в сыворотках 40—80 % больных синдромом Шегрена и у 30—50 % больных системной красной волчанкой), анти-SS-B (обнаруживаются у 40—50 % больных синдромом Шегрена и у 20 % больных системной красной волчанкой) и антитела к двуспиральной ДНК (характерны для системной красной волчанки).

Заболевание впервые описано и выделено в самостоятельную нозологическую единицу Шарпом в 1972 г. Средний возраст пациентов 37—40 лет, женщины болеют в 15 раз чаще мужчин. Точных данных о распространенности заболевания нет.

Этиологические факторы смешанного заболевания соединительной ткани неизвестны. Обсуждается возможная роль инфекционных факторов (в частности, ретровирусов и других инфекционных агентов), генетической предрасположенности, носительства антигена HLA-DR4.

В основе **патогенеза** смешанного соединительнотканного заболевания лежат образование большого количества антител к ядерному рибонуклеопротеину, формирование циркулирующих иммунных комплексов, развитие иммунопролиферативного воспаления в сосудах (васкулиты) и пораженных тканях.

Как было указано выше, характерным иммунологическим феноменом для смешанного заболевания соединительной ткани является *образование антител к рибонуклеопротеину U1*. В настоящее время установлено, что антитела к U1-рибонуклеопротеину реагируют с белковыми компонентами (70 кДа, А и С) U1 малого ядерного рибонуклеопротеина (U1 мяРНП). Следует отметить, что малый ядерный рибонуклеотид является важным медиатором экспрессии генов.

Основные клинические проявления смешанного заболевания соединительной ткани

В начале заболевания чаще всего появляется сочетание отдельных клинических признаков склеродермии, системной красной волчанки и полимиозита, они появляются одновременно или последовательно и не всегда бывают ярко выражены. Возможно наличие следующих характерных для системной склеродермии проявлений: синдрома Рейно (наиболее частый и ранний симптом системного заболевания соединительной ткани); отечности кистей и «сосискообразной» конфигурации пальцев (однако плотность отека и выраженность индурации кожи еще не такие яркие и значительные, как при истинной склеродермии). Появляются также отдельные признаки полимиозита почти у 70—75 % больных: боли в отдельных группах мышц, чаще все-таки в проксимальных отделах мышц верхних конечностей, может иметь место мышечная слабость, но еще не такая выраженная, как при полимиозите.

Ярких кожных типичных проявлений системной красной волчанки («бабочка», эритематозная сыпь) обычно не бывает, но практически у всех больных определяются лимфаденопатия, полиартралгия (эти признаки свойственны системной красной волчанке), довольно часто развиваются симметричные артриты с поражением проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных суставов. В ряде случаев при рентгенологическом исследовании суставов выявляются околосуставной остеопороз и даже асимметричные эрозии суставных костей. У некоторых больных обнаруживается даже остеолиз ногтевых (концевых) фаланг пальцев рук, что чрезвычайно характерно для системной склеродермии.

Важным клиническим проявлением смешанного заболевания соединительной ткани является **поражение внутренних органов**.

Поражение легких характеризуется клинической симптоматикой диффузного интерстициального заболевания легких (кашель с отделением необильной слизистой, реже слизисто-гнойной мокроты; одышка; цианоз; при аускультации легких ослабление везикулярного дыхания, «трескучие», сухие хрипы, крепитация над большей

https://t.me/medknigi

частью легких; рентгенологически — диффузное усиление легочного рисунка за счет фиброза, плевральные спайки).

Постепенно формируется легочная гипертензия (одышка при нагрузке, акцент II тона над легочной артерией, ЭКГ-признаки гипертрофии правых отделов сердца, увеличение давления в легочной артерии и ее расширение на эхо-КГ). *Вовлечение сердца* в патологический процесс отмечается у 30—40 % больных и характеризуется наличием диффузных изменений на ЭКГ в виде снижения амплитуды зубца Т или несимметричной его негативности преимущественно в левых грудных отведениях, возможно нарушение атриовентрикулярной проводимости, могут проявиться признаки перикардита (чаще фибринозный перикардит, он проявляется болями в области сердца, шумом трения перикарда в зоне абсолютной тупости сердца).

Поражение желудочно-кишечного тракта наблюдается у 45—50 % больных, клиническая симптоматика практически та же, что при системной склеродермии, и обусловлена снижением тонуса верхнего и нижнего сфинктеров пищевода, нарушением его перистальтики, развитием рефлюкс-эзофагита. Больных беспокоят выраженная изжога, отрыжка, дисфагия, возможно развитие аспирации желудочного содержимого.

У некоторых больных развивается поражение кишечника, но клинические проявления менее выражены, чем при системной склеродермии, больных беспокоит диарея, реже наблюдаются запоры. Описано развитие у некоторых больных псевдодивертикулов кишечника, мезентериального васкулита (он может проявляться сильными болями вокруг пупка, вздутием живота). Достаточно редкими, но встречающимися осложнениями являются острый панкреатит, хронический активный гепатит. Иногда отмечается увеличение печени без нарушения ее функции.

Поражение почек наблюдается у 10—25 % больных и проявляется обычно изолированным мочевым синдромом (микрогематурия, протеинурия, редко — цилиндрурия). При биопсии почек выявляется мембранозный гломерулонефрит, иногда очаговые изменения клубочков, пролиферативные изменения мезангия и базальной мембраны клубочковых капилляров. Нефротический синдром развивается редко.

Поражение нервной системы встречается редко при смешанном заболевании соединительной ткани и проявляется невралгией тройничного нерва, головными болями. Нарушения мозгового кровообращения не характерны. У 10 % больных появляется симптоматика полинейропатии (чувство онемения ног, парестезии в виде ощущения ползания мурашек по ногам, снижение сухожильных рефлексов, снижение чувствительности по типу перчаток, чулок).

У некоторых больных могут присутствовать клинические проявления синдрома Шегрена (в развернутой стадии заболевания они значительно выражены) и лимфаденопатия.

Лабораторных данные

Наиболее часто отмечаются следующие изменения лабораторных показателей:

- *общий анализ крови* — умеренно выраженная анемия, тенденция к лейкопении, увеличение СОЭ;
- *общий анализ мочи* — возможно появление протеинурии, микрогематурии;
- *биохимический анализ крови* — возможно увеличение активности аланиновой аминотрансферазы, щелочной фосфатазы, фруктозо-1-фосфатальдолазы (эти изменения наблюдаются при вовлечении печени в патологический процесс), гипергаммаглобулинемия, повышение креатинфосфокиназы (при поражении мышц);
- *иммунологический анализ крови* — высокий титр антител к экстрагируемому ядерному антигену U1-RNP, циркулирующие иммунные комплексы в повышенном количестве, выявляется ревматоидный фактор у 50 % больных, может определяться гипокомплементемия, возможно появление положительных реакций на сифилис (у 10 % больных).

Следует подчеркнуть, что важнейшим иммунологическим признаком заболевания является обнаружение антител к ядерному антигену (нуклеопротеину) U1-RNP практически у 100 % больных, специфичность выявления антител составляет 98 %. Определение антител к U1-RNP производится с помощью иммуноферментного анализа, нормальный уровень < 25 ЕД/мл. В. И. Мазуров (2006) указывает, что аутоантитела к U1-RNP имеют прогностическое значение, при наличии этих антител выживаемость при развитии миозита и фиброзирующего альвеолита вдвое выше, чем у больных, у которых эти антитела не обнаруживаются.

Дифференциальный диагноз

Клинически отличить смешанное соединительнотканное заболевание от системного заболевания соединительной ткани (нозологически очерченного) бывает очень трудно. Можно принять во внимание при дифференциальной диагностике следующие положения:

https://t.me/medknigi

Таблица 86.1. Диагностические критерии смешанного соединительнотканного заболевания Sharp G.C. (1972)

Диагностические критерии
1. Обнаружение в сыворотке крови аутоантител к экстрагируемому антигену U1-RNP
2. Наличие характерных клинических проявлений не менее двух системных заболеваний соединительной ткани (например, системной красной волчанки и полимиозита, системной склеродермии, полимиозита и ревматоидного артрита и др.)
3. Наличие, по крайней мере, трех из следующих симптомов: диффузный отек кистей («одутловатые», припухшие пальцы); слабость проксимальных групп мышц верхних и/или нижних конечностей; синовиит; синдром Рейно; склеродактилия
Диагностическое правило: Для постановки диагноза смешанного заболевания соединительной ткани необходимо наличие всех трех критериев

- смешанное соединительнотканное заболевание отличается от системной красной волчанки более частым наличием синдрома Рейно, отечности кистей, симптомов миозита, признаков нарушения функции пищевода (его перистальтики) и поражения легких; в то же время, в отличие от типичной системной красной волчанки, как правило, отсутствуют симптомы тяжелого поражения почек, центральной нервной системы, не обнаруживаются в крови антитела к двуспиральной ДНК, антитела к Sm (Smith)-антигену (они являются достаточно специфичным маркером системной красной волчанки) и волчаночные клетки;
- основными отличиями смешанного соединительнотканного заболевания от системной склеродермии являются более высокая частота полиартрита, миозита, лимфаденопатии, лейкопении, гипергаммаглобулинемии и типичных выраженных склерозирующих поражений кожи;
- в отличие от классического полимиозита, для смешанного соединительнотканного заболевания более характерно наличие синдрома Рейно, симптомов полиартрита, выраженного отека кистей, картины диффузного интерстициального поражений легких, лимфаденопатии, лейкопении, высокого уровня гамма-глобулинов в протеинограмме сыворотки крови.

Таблица 86.2. Диагностические критерии смешанного заболевания соединительной ткани Alarcon-Segovia G. (1987), валидированные Amigues J. и соавт. (1996)

Диагностические критерии
1. **Серологический критерий** – высокий титр аутоантител к растворимому ядерному антигену U1-RNP (≥ 1:1600 в реакции гемагглютинации)
2. **Клинические критерии** • отек кистей • синовиит • миозит, доказанный клинически или гистологически • синдром Рейно • акросклероз с наличием проксимального системного склероза или без него
Диагностическое правило: Для постановки диагноза смешанного заболевания соединительной ткани необходимо наличие серологического критерия и наличие 3-х или больше из 5 клинических критериев.

Примечание: чувствительность критериев – 62,5%, специфичность – 86,2%.

Полезно также пользоваться следующим *клиническим правилом*: предположить наличие смешанного соединительнотканного заболевания можно в том случае, если у больного, которому ранее был выставлен монодиагноз системного заболевания соединительной ткани (например, системная красная волчанка или системная склеродермия, или полимиозит, или синдром Шегрена), появляются признаки другого системного заболевания, особенно если при этом в крови стали определяться аутоантитела к U1-RNP.

Большим подспорьем в диагностике смешанного соединительнотканного заболевания являются диагностические критерии Sharp G. C. (1972, **табл. 86.1**) и Alarcon — Segovia G. (1987, **табл. 86.2**).

Близкие к критериям Alarcon-Segovia и соавт. (1987) критерии были предложены Kahn и соавт. (1991) и валидированы Amigues и соавт. (1996, **табл. 86.3**).

Основные принципы лечения

Основными *целями лечения* смешанного соединительнотканного заболевания являются снижение активности воспалительного процесса, достижение клинико-лабораторной ремиссии, что соответственно ведет к улучшению качества жизни.

Объем терапевтических мероприятий определяется прежде всего степенью активности иммуновоспалительного процесса и выраженностью изменений со стороны жизненно важных органов.

При **легкой степени активности** и нетяжелых клинических проявлениях смешанного соединительнотканного заболевания назначают обычно

https://t.me/medknigi

Таблица 86.3. Диагностические критерии смешанного заболевания соединительной ткани Kahn и соавт. (1991)

Диагностические критерии
1. Серологический критерий: высокие титры антител к U1-RNP-антигену (≥ 1:2000)
2. Клинический критерий: 2a – синдром Рейно 2b – синовиит 2c – миозит 2d – отек пальцев
Диагностическое правило: Для постановки диагноза смешанного заболевания соединительной ткани необходимо наличие серологического критерия + критерий 2a + 2 или 3 критерия от 2b до 2d

Примечание: чувствительность критериев – 62,5%, специфичность – 86,2%.

нестероидные противовоспалительные препараты — преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 нимесулид 200 мг/сут, мелоксикам 15 мг/сут, целекоксиб (целебрекс) 200—400 мг/сут. Для профилактики НПВП-гастропатии целесообразно параллельно применять ингибиторы протонной помпы (омепразол по 20—40 мг/сут), несмотря на то, что названные нестероидные противовоспалительные препараты в значительно меньшей мере вызывают повреждение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и кишечника по сравнению с неселективными ЦОГ-1 и ЦОГ-2-ингибиторами (диклофенак и др.).

Если у больного с легкой степенью активности имеются выраженные признаки поражения кожи, целесообразно включить в комплексную терапию также *аминохинолиновые соединения*, в частности, делагил по 0,25 г/сут или плаквенил (гидроксихлорохин) по 0,2 г/сут. В некоторых случаях, при более значительных кожных проявлениях, добавляют *глюкокортикостероиды* (обычно преднизолон в дозе 5—15 мг/сут) с постепенным снижением дозы при наступлении эффекта до поддерживающей 5—7,5 мг/сут, которую иногда приходится принимать в течение многих месяцев. Лечение аминохинолиновыми соединениями также проводится длительно.

При **выраженной степени активности**, быстром прогрессировании смешанного соединительнотканного заболевания, с выраженным полимиозитом, поражением почек, легких, центральной нервной системы назначаются достаточно высокие дозы *глюкокортикоидных препаратов* (обычно преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут, как правило, не меньше 60 мг/сут) до значительного снижения активности и купирования клинических признаков висцеральной патологии (особенно признаков поражения центральной нервной системы), после чего доза преднизолона постепенно снижается (2,5—5 мг в 7—10 дней) до поддерживающей дозы 5—7,5—10 мг/сут. Поддерживающая доза глюкокортикоидов принимается несколько месяцев, иногда годами под контролем клинико-лабораторных показателей активности заболевания.

При рефрактерном к глюкокортикостероидной терапии течении смешанного соединительнотканного заболевания, а также при быстром его прогрессировании с выраженным поражением почек, легких, головного мозга и других органов используют методы интенсивной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками (циклофосфамидом) в виде пульс-терапии:

а) *пульс-терапия метилпреднизолоном* (1000 мг метилпреднизолона или солу-медрола внутривенно капельно в 200—300 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 30—45 минут) 1 раз в день 3 дня подряд; проводится 3 курса с интервалом в 1 месяц;

б) *комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом* по стандартной схеме (1000 мг циклофосфамида на 400 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно и 1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно на 300 мл изотонического раствора натрия хлорида в 1-й день, а во 2-й и 3-й день только 1000 мг метилпреднизолона или солумедрола внутривенно капельно). Рекомендуется при тяжелом течении смешанного соединительнотканного заболевания провести 2—3 таких курса с интервалом 1 месяц.

А. М. Лила (2008) после проведения пульс-терапии рекомендует прием преднизолона в больших дозах (около 60 мг/сут) в комбинации с одним из цитостатических препаратов: циклофосфамид по 200—600 мг/неделю (на курс 12—15 г) или имуран (азатиоприн) 150 мг/сут, или метотрексат 10—15 мг/нед. Рекомендуется эти препараты принимать в указанных дозах в течение 2—3 месяцев, а затем переводить больных на поддерживающие дозы, которые необходимо принимать многие месяцы или даже годы.

Подробно о механизмах действия цитостатиков и о возможных побочных эффектах этих препаратов см. с. 1067. Нефротический синдром у больных смешанным соединительнотканным заболеванием наблюдается редко, но его развитие резко утяжеляет состояние больных и ухудшает прогноз. При нефротическом синдроме назнача-

https://t.me/medknigi

ется преднизолон в суточной дозе 1 мг/кг и цитостатики в вышеуказанных дозах. Одновременно проводится лечение гепарином 20–25 тыс. ед. в сутки (под контролем АЧТВ), антиагрегантом курантилом по 400–600 мг в сутки. При наиболее тяжелом течении нефротического синдрома проводится комбинированная метилпреднизолон-циклофосфамидная пульс-терапия, как это было указано выше.

У некоторых больных в клинической картине заболевания могут быть значительно выражены проявления миозита (полимиозита). Таким больным рекомендуется лечение преднизолоном в суточной дозе 1 мг/кг (при отсутствии эффекта доза может быть увеличена до 1,5 мг/кг) и обычно одновременно больные принимают цитостатики циклофосфан или азатиоприн (имуран), как было указано выше.

В случае выраженных склеродермоподобных проявлений (иногда они даже могут доминировать), особенно при поражении легких или миокарда, применяется *D-пеницилламин* (купренил) в дозе 500–1000 мг в сутки в течение 3 месяцев, затем доза снижается до поддерживающей (250 мг в сутки), которую принимают в течение многих месяцев.

При поражении пищевода и нарушении его моторной функции лечение проводится так же, как описано в главе «Лечение системной склеродермии» (с. 1568). Больным рекомендуется принимать пищу вечером не позже 18–19 часов, после еды не ложиться сразу в постель, есть небольшими порциями, принимать ингибиторы протонной помпы (омепразол и др.).

При тяжелом течении смешанного соединительнотканного заболевания и выраженных поражениях внутренних органов и центральной нервной системы в комплексную терапию включаются сеансы плазмафереза.

Одним из важных клинических проявлений заболевания является синдром Рейно. Подробно его лечение описано в главе «Лечение системной склеродермии» (с. 1568). Обычно применяют антагонисты кальциевых каналов, пентоксифиллин, дипиридамол (курантил).

Лечение легочной гипертензии проводится так же, как при системной склеродермии (с. 1556). Применяют антагонисты кальциевых каналов, антагонисты эндотелина, препараты простациклина, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. В наиболее тяжелых случаях выполняют трансплантацию легких.

Прогноз

Прогноз при системном заболевании соединительной ткани лучше, чем при четко очерченной нозологии — каком-либо системном заболевании соединительной ткани (например, при системной красной волчанке, системной склеродермии, полимиозите).

Плохими прогностическими признаками заболевания являются прогрессирующее поражение легких с развитием легочной гипертензии, неврологические расстройства, тяжелое поражение почек.

При отсутствии неблагоприятных прогностических факторов возможны длительные многолетние ремиссии, особенно на фоне глюкокортикостероидной терапии.

https://t.me/medknigi

87 Лечение перекрестных форм системных заболеваний соединительной ткани

В национальном руководстве «Ревматология» (2008) приводится следующее определение: «Перекрестные формы системных заболеваний соединительной ткани характеризуются наличием у одного и того же больного диагностических критериев двух или более системных заболеваний соединительной ткани». Наиболее часто встречающимися **формами перекрестного синдрома** (overlap syndrome) являются:

- системная склеродермия и дермато/полимиозит;
- системная склеродермия и ревматоидный артрит;
- системная красная волчанка и ревматоидный артрит;
- системная красная волчанка и полимиозит;
- полимиозит и ревматоидный артрит;
- ревматоидный артрит и системный васкулит.

Диагностика перекрестных форм системных заболеваний соединительной ткани, как следует из вышеприведенного определения, должна основываться на выявлении диагностических критериев обоих заболеваний, которые сочетаются у больного. Однако выраженность критериев того или другого сочетающегося заболевания бывает разной.

Системная склеродермия – дермато/полимиозит

Эта форма перекрестного синдрома, как и сама системная склеродермия, наблюдается чаще у женщин, чем у мужчин (соотношение женщин и мужчин 4 : 1).

Клиническими особенностями перекрестного синдрома системная склеродермия/ полимиозит являются следующие:

- наличие синдрома Рейно и кожных проявлений системной склеродермии у всех больных, однако дигитальные некрозы наблюдаются реже в отличие от системной склеродермии;
- кожные проявления дермато/полимиозита (эритема, «гелиотропная сыпь», папулы Готтрона, «рука механика») наблюдаются у 40–50 % больных;
- наличие мышечного синдрома (миалгии, проксимальная мышечная слабость, повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови) у 100 % больных;
- наличие висцеральной патологии у большинства больных (поражение легких по типу базального пневмосклероза или фиброзирующего альвеолита; легочная гипертензия; поражение миокарда в виде кардиопатии или кардиосклероза с нарушениями сердечного ритма и атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости; гипотония пищевода у 70% больных).

Диагноз этой формы перекрестного синдрома ставится на основании наличия диагностических критериев системной склеродермии и дермато/полимиозита. Необходимо учитывать также следующие лабораторные особенности системной склеродермии – полимиозита:

- увеличение СОЭ;
- биохимический анализ крови: высокие уровни в сыворотке крови креатинфосфокиназы, аспарагиновой аминотрансферазы (указанные биохимические сдвиги коррелируют с выраженностью мышечного синдрома); гипергаммаглобулинемия;
- иммунологический анализ крови: высокий титр антинуклеарного фактора (гомогенное и крапчатое свечение при непрямой иммунофлюоресценции); наличие антител к PM-Scl-антигену, у 30–40 % больных – определяются анти-Scl-70-антитела.

При неоднозначных мышечных проявлениях может оказаться полезной биопсия мышц, при этом в биоптате обнаруживается картина миозита: клеточная инфильтрация, некроз или дегенеративные изменения мышечных волокон, явления фиброза, воспалительного поражения сосудов мышц.

Принципы лечения перекрестного синдрома «системная склеродермия – дермато/полимиозит»

Наиболее часто лечение проводится глюкокортикостероидным препаратом преднизолоном в суточной дозе 40–60 мг/сут в течение 2-х месяцев (эта терапия приводит к подавлению активности аутоиммунного воспалительного процесса). Затем постепенно (на 5 мг каждые 10–14 дней) дозы преднизолона понижают до поддерживающей 7,5–10 мг/сут.

При недостаточной эффективности преднизолона к нему добавляют цитостатик метотрексат

https://t.me/medknigi

7,5 мг в неделю, а также иммуноглобулин внутривенно.

Подробно о механизме действия и побочных эффектах цитостатиков и иммуноглобулина внутривенно см. в главе «Лечение системных васкулитов».

Системная склеродермия – ревматоидный артрит

Эта форма перекрестного синдрома наблюдается преимущественно или даже почти исключительно у женщин.

Клиническими особенностями этой формы являются:

- наличие синдрома Рейно у всех больных, однако он менее выражен и частота дигитальных трофических нарушений (рубчики, язвочки, некрозы) значительно реже по сравнению с системной склеродермией;
- характерное для склеродермии поражение кожи имеется у всех больных, но преобладает лимитированное поражение (изменение кожи лица и кистей) кожи, а не диффузное;
- поражение суставов характерно для всех больных и обычно проявляется в виде симметричного артрита мелких суставов кистей (межфаланговых и пястно-фаланговых), лучезапястных и коленных суставов и сопровождается атрофией межкостных мышц тыла кистей; у 80 % больных на рентгенограммах обнаруживаются эрозии суставных поверхностей костей, возможно формирование сгибательных контрактур суставов;
- висцеральная патология (диффузный интерстициальный фиброз, легочная гипертензия, очагово-рубцовые изменения миокарда, нарушение атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, аритмии сердца, гипотония пищевода, поражение почек) наблюдается реже и менее выражена, чем при системной склеродермии.

Особенности лабораторных данных:

- увеличение СОЭ, высокие уровни в крови СРБ;
- гипергаммаглобулинемия;
- обнаружение в крови в высоких титрах ревматоидного фактора и антинуклеарного фактора; ревматоидный фактор выявляется у 75–80% больных, антинуклеарный фактор (при использовании HEp-2 клеток) — у 96–98% больных, анти-Scl-70-антитела — лишь у 30% больных.

Принципы лечения перекрестного синдрома «системная склеродермия – ревматоидный артрит»

В лечении этой формы перекрестного синдрома используют следующие группы лекарственных препаратов:

- глюкокортикостероиды (преднизолон в малых дозах — 7,5–10–15 мг/сутки или – при более выраженной активности патологического процесса — средние дозы преднизолона 20–30 мг/сут);
- нестероидные противовоспалительные препараты;
- аминохинолиновые соединения;
- D-пеницилламин;
- метотрексат.

Выбор лекарственных препаратов, их дозы и комбинации определяются особенностями клинической картины, преобладанием симптомов ревматоидного артрита или системной склеродермии.

Системная красная волчанка – ревматоидный артрит

Особенности клинической картины:

- наличие, как правило, симптоматики суставного синдрома, который имеет все основные признаки ревматоидного артрита, т. е. по сути соответствует критериям серопозитивного ревматоидного артрита; суставная симптоматика явно доминирует в клинической картине;
- возможно наличие ревматоидных узелков;
- присутствие выраженных кожных и висцеральных проявлений системной красной волчанки; нередко хронологически симптомы системной красной волчанки появляются после развития симптомов ревматоидного артрита.

Особенности изменений лабораторных данных:

- значительное увеличение СОЭ, часто лейкопения;
- иммунологический анализ крови: определяются ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК, у 50 % больных — антитела к Ro-/SS-антигену.

Принципы лечения перекрестного синдрома «системная красная волчанка — ревматоидный артрит»

Цель лечения — подавление активности аутоиммунного воспалительного процесса.

Применяются следующие группы лекарственных препаратов:

- глюкокортикостероиды;
- цитостатики (метотрексат, азатиоприн);
- лефлуномид;
- аминохинолиновые соединения.

Дозы, выбор препаратов и их комбинация определяются активностью аутоиммунного воспаления, выраженностью и характером клинической симптоматики, преобладанием клиники системной красной волчанки или ревматоидного артрита.

Вопрос о целесообразности применения при этой форме перекрестного синдрома ингибиторов фактора некроза опухоли-α окончательно не решен.

https://t.me/medknigi

88 Лечение антифосфолипидного синдрома

Антифосфолипидный синдром — невоспалительное аутоиммунное заболевание, обусловленное наличием в крови антифосфолипидных антител и характеризующееся повторными венозными и артериальными тромбозами, повторной патологией беременности (чаще синдромом потери плода), тромбоцитопенией и другими клиническими признаками.

В 1994 г. антифосфолипидный синдром на VI Международном симпозиуме было предложено называть синдромом Hughes в честь английского ученого Hughes, описавшего это заболевание в 1983–1986 гг.

Антитела к фосфолипидам — это гетерогенная популяция антител, реагирующих чаще с отрицательно заряженными, реже — с нейтральными фосфолипидами.

К антифосфолипидным антителам относятся:

- антитела к кардиолипину;
- волчаночный антикоагулянт (популяция антифосфолипидных антител класса IgG и IgM, способных in vitro подавлять фосфолипиднозависимые коагуляционные реакции путем взаимодействия с фосфолипидным компонентом протромбиназы активаторного комплекса). Волчаночный антикоагулянт был обнаружен в крови больных системной красной волчанкой, а в 1963 г. было показано, что при СКВ продукция волчаночного коагулянта ассоциируется, в отличие от результатов in vitro, не с гипокоагуляцией, а с парадоксальным увеличением частоты тромбозов;
- антитела к β_2-гликопротеину I;
- антитела к различным фосфолипидам (фосфолипидсерину, фосфатидилэтаноламину);
- антитела антитромбиновые, антитромбоцитарные, антиэндотелиальные, антитела к аннексину V и др.

Антитела к кардиолипину связываются с кардиолипином только в присутствии кофактора β_2-гликопротеина I. β_2-Гликопротеин I с молекулярной массой 50 кДа присутствует в нормальной плазме в концентрации 200 мкг/мл и циркулирует в ассоциации с липопротеинами (обозначается так же, как аполипротеин Н), обладает естественной антикоагулянтной активностью.

В настоящее время общепринято считать, что антитела, присутствующие в крови больных с антифосфолипидным синдромом, распознают не антигенные детерминанты анионных фосфолипидов (кардиолипин), а конформационные эпитопы («неоантиген»), возникающие в процессе взаимодействия β_2-гликопротеина I с фосфолипидами.

Молекула β_2-гликопротеина I состоит из 5 доменов, способна вызвать образование антител к любому из этих доменов. Клиническое значение имеют только антитела к домену I. Именно в этом домене обнаружен эпитоп, ответственный за фиксацию антител к β_2-гликопротеину I (эпитоп Gly 40-Arg 43 домена I) (de Groot и соавт., 2005).

И. Н. Бокарев и соавт. (2007) полагают, что на сегодняшний день уверенно диагностировать антифосфолипидный синдром можно с помощью выявления антител к эпитопу Gly 40-Arg 43 домена I β_2-гликопротеина I. Результаты всех остальных лабораторных тестов, в том числе определение волчаночного антикоагулянта, следует считать лишь вероятным подтверждением наличия антифосфолипидного синдрома.

Е. Л. Насонов, Н. А. Мартусевич (2010) указывают, что «наряду с β_2-гликопротеином I в качестве кофакторов (или аутоантигенов) могут выступать другие белки, многие из которых принимают участие в регуляции свертываемости крови (фактор II-протромбин, белок С и белок S — первичные антикоагулянты, аннексин V, тромбомодулин, факторы V, VII/VIIa и XII, кининоген, гепарин и др.).

Основу антифосфолипидного синдрома составляет своеобразная васкулопатия, обусловленная невоспалительным тромботическим поражением венозных, артериальных и сосудов микроциркуляторного русла, что приводит к нарушению функции многих органов и систем (на X Международном конгрессе по антифосфолипидному синдрому Shoenfeld из-за частого полиорганного поражения предложил называть антифосфолипидный синдром системным антифосфолипидным синдромом).

Точных данных о распространенности антифосфолипидного синдрома нет. По данным Greaves (2007), антифосфолипидный синдром имеется у 3 % лиц, перенесших первичный эпизод венозной тромбоэмболии. По мнению Lokschin (1999), антифосфолипидный синдром встречается у 2 % женщин при нормальном течении беременности и у 20 % женщин, имевших повторные эпизоды внутриутробной гибели плода. Согласно данным

https://t.me/medknigi

И. Н. Бокарева и соавт. (2007), частота обнаружения антифосфолипидного синдрома составляет 0,17–0,24 %.

Заболевание развивается у женщин в 5 раз чаще, чем у мужчин, обычно в среднем возрасте (около 35 лет).

Традиционно выделяют **две основные формы антифосфолипидного синдрома**:

- *первичный*, как самостоятельная нозологическая форма, не обусловленная каким-либо предшествующим заболеванием;
- *вторичный* антифосфолипидный синдром, развитие которого связано с системной красной волчанкой или каким-либо другим преобладающим системным заболеванием.

Однако в последние годы такое подразделение признается нецелесообразным, так как первичный антифосфолипидный синдром длительное время может быть дебютом системной красной волчанки, диагноз которой устанавливается нередко только в процессе длительного наблюдения за больным.

Отдельной формой является катастрофический антифосфолипидный синдром с распространенным тромбозом и полиорганной недостаточностью, тяжелым течением, приводящим довольно часто к гибели больных.

Этиология первичного антифосфолипидного синдрома неизвестна. В некоторых случаях перенесенная вирусная и бактериальная инфекция может быть провоцирующим фактором его развития.

Большую роль играет генетическая предрасположенность, особенно у носителей антигенов HLA DR4, DR7, DR6, DRw53 и др. Имеются доказательства связи антифосфолипидного синдрома и генетического полиморфизма β_2-гликопротеина I.

Патогенез антифосфолипидного синдрома заключается в том, что под влиянием антифосфолипидных антител нарушается регуляция гемостаза, развивается гиперкоагуляция. Антитела к кардиолипинам связываются с кардиолипинами, как было указано выше, с помощью кофакторов (аутоантигенов) — β_2-гликопротеина I, протромбина, белков S и C, тромбомодулина, факторов V, VII, VIIa, XII, гепарина, кининогена. Это и приводит к гиперкоагуляции.

Под влиянием антифосфолипидных антител нарушается эндотелиальная функция, повышается прокоагулянтный потенциал эндотелия (в частности, значительно повышается продукция тромбоксана, повышающего агрегацию тромбоцитов, одновременно нарушается синтез мощного антиагреганта простациклина); увеличивается синтез фактора Виллебранда, необходимого для нормальной агрегации тромбоцитов и обладающего способностью удлинять период полувыведения фактора свертывания VIII; снижается фибринолитическая активность эндотелия.

Диагностические критерии антифосфолипидного синдрома были приняты в последней редакции на конференции Международного общества гемостаза и тромбоза в 2005 г. в Сиднее как «международные и консенсусные» **(табл. 88.1)**.

В зависимости от позитивности по антифосфолипидным антителам рекомендуется подразделять больных с антифосфолипидным синдромом на следующие категории:

- *категория I* — позитивность более чем по одному лабораторному маркеру (в любой комбинации);
- *категория IIa* — обнаружен только волчаночный антикоагулянт;
- *категория IIb* — обнаружены только антикардиолипиновые антитела;
- *категория IIc* — обнаружены только антитела к β_2-гликопротеину I.

Так как антифосфолипидный синдром является тромботической васкулопатией с поражением многих сосудов любой локализации и любого калибра, клинические проявления заболевания очень многообразны. Е. Л. Насонов (2004) приводит следующие основные **клинические симптомы** антифосфолипидного синдрома.

I. Частота > 30 %:

- тромбоз глубоких вен конечностей (часто это источник тромбоэмболии легочной артерии);
- спонтанные аборты в ранних сроках беременности;
- тромбоцитопения.

II. Частота > 20 %:

- сетчатое ливедо — фиолетовое, красноватое или синее (не проходящее при согревании) сетчатое или пятнистое поражение кожи, напоминающее кружева или ячейки рыбацкой сети, состоящее из правильных непрерывных окружностей или неправильных прерывистых кривых;
- мигрень;
- инсульт.

III. Частота > 10 %:

- тромбоэмболия легочных артерий;
- транзиторные ишемические церебральные атаки;
- спонтанные аборты в поздних сроках беременности;
- утолщение и дисфункция клапанов сердца (распознается с помощью эхокардиографии, возможно формирование недостаточности

https://t.me/medknigi

Таблица 88.1. Диагностические критерии АФС

Клинические критерии

1. Сосудистый тромбоз

Один или более клинических эпизодов артериального, венозного или тромбоза мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или допплеровским исследованием, или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.

2. Патология беременности

- один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода) или
- один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности, или
- три или более последовательных случаев спонтанных абортов до 10 недель гестации (исключение — анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения)

Лабораторные критерии

1. *Антитела к кардиолипину* IgG или IgM изотипов, выявляемые в сыворотке в средних или высоких уровнях, по крайней мере, 2 раза в течение 12 нед. с помощью стандартизованного иммуноферментного метода

2. *Антитела к α_2-гликопротеину I* IgG и/или IgM изотипа, выявляемые в сыворотке в средних или высоких уровнях, по крайней мере, 2 раза в течение 12 нед. с помощью стандартизованного иммуноферментного метода

3. *Волчаночный антикоагулянт* в плазме в двух и более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель, определяемый согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам):

- удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипидзависимых коагулогических тестах смешивания с донорской плазмой
- отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой
- укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов
- исключение других коагулопатий, например, ингибитора VIII фактора свертывания крови или гепарина (удлиняющих фосфолипидзависимые тесты свертывания крови)

Примечание: определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия. АФС исключается, если менее 12 недель или более 5 лет выявляются аФЛ без клинических проявлений или клинические проявления без аФЛ. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключает АФС. Больные должны быть стратифицированы с: а) наличием и б) отсутствием факторов риска тромбозов.

клапана аорты, митрального клапана, митрального или аортального стеноза);
- гемолитическая анемия (выявляются антитела к эритроцитам с помощью реакции Кумбса).

IV. Частота > 1 %:
- преэклампсия;
- эпилептические припадки;
- язвы ног;
- преходящая слепота (amaurosis fugans);
- инфаркт миокарда;
- эклампсия;
- тромбоз артерий нижних конечностей;
- тромбоз вен верхних конечностей;
- тромбоз артерий верхних конечностей;
- гангрена пальцев рук и ног;
- кардиомиопатия;
- стенокардия;
- вегетации на клапанах (неинфекционного генеза);
- поражение почек (тромбоз капилляров клубочков, инфаркт почки, тромбоз почечных артерий, вен);
- мультиинфарктная деменция;
- некрозы кожи;
- аваскулярный некроз костей;
- легочная гипертензия;
- тромбоз подключичной вены;
- острая энцефалопатия;
- рестеноз после аортокоронарного шунтирования;
- ишемия пищевода и кишечника;

https://t.me/medknigi

- тромбоз артерий сетчатки;
- инфаркт селезенки (вследствие тромбоза селезеночной артерии);
- нейропатия зрительного нерва;
- легочный микротромбоз.

V. Частота менее 1 %:

- транзиторная амнезия;
- тромбоз мозговых вен;
- церебральная атаксия;
- внутрисердечный тромбоз;
- инфаркт поджелудочной железы;
- острая надпочечниковая недостаточность;
- поражение печени (синдром Бадда-Киари, тромбоз мелких печеночных вен);
- тромбоз вен сетчатки;
- кровоизлияния в ногтевое ложе;
- послеродовый кардиопульмональный синдром (высокая лихорадка, плеврит, одышка, легочные инфильтраты);
- другие поражения легких (острый респираторный дистресс-синдром, легочные геморрагии, тромбоз легочной артерии).

Патология беременности — важнейший клинический признак антифосфолипидного синдрома. При антифосфолипидном синдроме возможны следующие виды патологии беременности:

- внутриутробная гибель плода после 10 недели беременности;
- внутриутробная задержка роста, аритмии плода;
- повторные спонтанные выкидыши;
- тяжелая преэклампсия и эклампсия;
- венозные и/или артериальные тромбозы у матери.

Патоморфологический субстрат невынашивания беременности и гибели плода — поражение и тромбоз сосудов плаценты, гипоксия плода.

А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе (2006) указывают, что повреждающее действие антифосфолипидных антител может осуществляться при беременности еще и следующими путями:

- изменяются адгезивные характеристики предимплантационного эмбриона;
- нарушается слияние синцития;
- снижается глубина инвазии трофобласта;
- подавляется продукция хорионического гонадотропина;
- повышается склонность к тромбозу за счет предоставления матриц для реакций свертывания.

Основные направления лечения антифосфолипидного синдрома

К сожалению, в настоящее время отсутствуют международные рекомендации и руководства, в которых была бы определена единая тактика ведения больных с антифосфолипидным синдромом.

Обсуждая лечение антифосфолипидного синдрома, принято выделять следующие разделы:

- профилактика венозных и артериальных тромбозов;
- лечение острых и рецидивирующих тромбозов;
- лечение катастрофического антифосфолипидного синдрома;
- ведение беременных женщин с антифосфолипидным синдромом.

Профилактика венозных и артериальных тромбозов

Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме проводится с учетом факторов риска, повышающих вероятность тромбозов. Факторы риска подразделяются на две группы: контролируемые и неконтролируемые.

Контролируемые (корригируемые) факторы риска (их действие можно уменьшить, иногда даже устранить или не допустить):

- артериальная гипертензия;
- гиперлипидемия;
- малоподвижный образ жизни;
- курение;
- беременность;
- прием оральных контрацептивов;
- активность системной красной волчанки;
- интеркуррентные инфекции;
- хирургические операции;
- стрессовые ситуации;
- гипергомоцистеинемия;
- тромбоцитопения;
- быстрая отмена непрямых антикоагулянтов.

Необходимо проанализировать наличие данных факторов у больного антифосфолипидным синдромом и провести их коррекцию. Следует прекратить курение, вести подвижный образ жизни, быть физически активным не менее 45 минут каждый день (заниматься утренней гимнастикой, ходить пешком, ездить на велосипеде, плавать и т. д.), нормализовать массу тела, питаться рационально (резко ограничить количество употребляемых в пищу жирных и богатых холестерином продуктов; употреблять каждый день не менее 400 г овощей и фруктов, чаще употреблять рыбу, особенно морскую и океаническую, так как омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в рыбе, понижают агрегацию тромбоцитов). Целесообразно исследовать кровь на содержание холестерина и липидных фрак-

https://t.me/medknigi

ций, определить тип дислипидемии и провести ее коррекцию (в частности, при высоком уровне холестерина, IIA, IIБ, III типах гиперлипопротеинемии проводить лечение статинами). При наличии артериальной гипертензии следует проводить лечение гипотензивными препаратами и добиваться целевого уровня артериального давления не больше 130/80 мм рт. ст.

Недопустимо пользоваться оральными контрацептивами (они могут вызывать повышение свертываемости крови), предпочтение следует отдавать барьерным методам предупреждения беременности (презерватив).

Больные системной красной волчанкой должны получать постоянную адекватную поддерживающую терапию во избежание обострения заболевания. Больные должны избегать психоэмоциональных стрессовых ситуаций и инфекций.

Высокий уровень гомоцистеина в крови предрасполагает к развитию и прогрессированию атеросклероза, повышенной агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции и, следовательно, к развитию тромбозов. Гипергомоцистеинемия может быть врожденной и приобретенной, связанной с дефицитом витаминов B_6 и B_{12}. Приобретенная гипергомоцистеинемия хорошо корригируется лечением витаминами B_6 и B_{12}.

Неконтролируемые факторы риска (некорригируемые, т. е. факторы, которые не могут быть устранены):

- пожилой возраст;
- стойкое увеличение в крови антикардиолипиновых антител класса IgG и волчаночного антикоагулянта (рецидивирование тромбозов более тесно связано с увеличением титров волчаночного антикоагулянта, чем антикардиолипиновых антител);
- одновременное увеличение титров антикардиолипиновых антител класса IgG, волчаночного антикоагулянта и антител к β_2-гликопротеину I;
- тромбозы в анамнезе;
- поражение клапанов сердца;
- атеросклеротическое поражение артерий;
- дефекты факторов свертывания крови (протромбин 20210 A, мутация фактора V — лейденский фактор V);
- дефицит антитромбина III;
- дефицит белка C и белка S;
- дисфибриногенемия;
- высокий уровень фактора VIII;
- резистентность к активированному белку C в отсутствие лейденской мутации фактора V;
- высокий уровень фактора XI;
- высокий уровень активируемого тромбином ингибитора фибринолиза.

Наличие этих факторов настоятельно диктует необходимость проведения профилактики тромбозов.

Для профилактики тромбозов применяют антиагреганты (преимущественно малые дозы аспирина), гидроксихлорохин, непрямой антикоагулянт — антагонист витамина K варфарин.

Применение антиагрегантов

Ацетилсалициловая кислота (аспирин), как известно, обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгетическим действием, а также ингибирует агрегацию тромбоцитов. В качестве антиагреганта аспирин используется в малых дозах (75—100—150 мг/сут) в 1 прием обычно вечером. Механизм антиагрегантного действия аспирина — необратимое ингибирование (инактивирование) циклооксигеназы-1 (в течение всего периода жизни тромбоцита — 7—10 суток), вследствие чего нарушается превращение арахидоновой кислоты в простагландин H2 — субстрат для синтеза в тромбоцитах мощного индуктора агрегации тромбоцитов — тромбоксана A2. Таким образом, главным механизмом антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты является подавление в тромбоцитах образования тромбоксана. В то же время указанные малые дозы ацетилсалициловой кислоты не подавляют образование эндотелием простациклина, обладающего антиагрегантным и сосудорасширяющим действием.

Awtry E. H., Loscalzo J. (2000) указывают, что ацетилсалициловая кислота обладает также и другими механизмами антикоагулянтного действия: подавляет образование тромбина и полноценного плотного фибрина, стимулирует высвобождение тканевого активатора плазминогена и усиливает фибринолиз.

Ацетилсалициловая кислота быстро всасывается из желудка и верхних отделов тонкого кишечника. Терапевтический антиагрегантный эффект наступает уже через 20 минут после однократного приема 100—150 мг ацетилсалициловой кислоты и сохраняется до 48 часов. Нормальная функция тромбоцитов восстанавливается в среднем через 10 дней, так как каждый день обновляется всего лишь около 10 % пула тромбоцитов (Patrono C. и соавт., 2001).

Учитывая необходимость длительного, часто практически постоянного приема ацетилсалициловой кислоты как антиагреганта и ее возможное повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта в связи с угнетением также синтеза защитных простагландинов, более целесообразно принимать ацетилсалици-

ловую кислоту, покрытую защитной оболочкой, растворяющейся в кишечнике. Такие формы препарата не оказывают или оказывают минимальное повреждающее влияние на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны:

- *аспирин-кардио* — таблетки по 100 и 300 мг;
- *кардиАСК* — таблетки по 50, 100 и 300 мг;
- *кардиопирин* — таблетки по 100 мг;
- *полокард* — таблетки по 75 и 150 мг;
- *тромбо АСС* — таблетки по 50 и 100 мг.

При наличии в анамнезе эрозивного гастрита, дуоденита, язвы гастродуоденальной зоны рекомендуется с профилактической целью прием ингибиторов протонной помпы, например, омепразола, по 20 мг 1–2 раза в день.

Л. В. Кондратьева и Т. М. Решетняк (2009) указывают, что применение ацетилсалициловой кислоты основано на том, что появление антифосфолипидных антител связано с дисбалансом между биосинтезом простациклина в эндотелии сосудов и тромбоксана в тромбоцитах. Forastiero R. и соавт. (1998), Алекберова З. С. и соавт. (1994) и др. установили, что увеличение синтеза тромбоксана ассоциируется с обнаружением волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к β_2-гликопротеину I. Исходя из этого, Alarcon-Segovia и соавт. (2003), Ercan и соавт. (2001, 2002), Wahl и соавт. (2000) и др. рекомендуют использовать ацетилсалициловую кислоту даже в качестве монотерапии у больных, у которых обнаружены антитела к фосфолипидам, но при этом нет и не было тромбозов. Многие считают, что особенно важно назначать лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты при обнаружении у таких пациентов дополнительных факторов риска тромбозов венозных и артериальных сосудов.

Эффективность применения ацетилсалициловой кислоты в профилактике тромбозов у лиц с наличием в крови антифосфолипидных антител с симптомами или без симптомов антифосфолипидного синдрома доказана в различных исследованиях (Khamashta M. и соавт., 1995; Erkan D. и соавт., 2001, 2002; Т. М. Решетняк и соавт., 1999 и др.).

Hanly J. C. (2004) следующим образом сформулировал позицию аспирина в профилактике тромбозов: «при высоком уровне антифосфолипидных антител без клинических проявлений антифосфолипидного синдрома и отсутствии факторов риска, в том числе у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе, профилактика тромбозов заключается в приеме ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (75–150 мг) и тщательном динамическом наблюдении».

Препараты гидроксихлорохина. В настоящее время установлено, что гидроксихлорохин (аминохинолиновый препарат) обладает не только противовоспалительным, иммуномодулирующим, гиполипидемическим, но и антиагрегантным действием.

В ревматологической практике аминохинолиновые препараты как базисные противовоспалительные (болезнь-модифицирующие) средства используют, прежде всего, в лечении системной красной волчанки и ревматоидного артрита.

Это обусловлено механизмами действия аминохинолиновых соединений. Они вызывают повышение в макрофагах внутрицитоплазматического pH, что подавляет процессинг антигенов и их презентацию макрофагами, нарушает продукцию провоспалительных цитокинов и других медиаторов, стимулирующих воспаление, а также синтез аутоантител. Аминохинолиновые соединения стабилизируют также лизосомальные мембраны и блокируют, в частности, выход из лизосом лейкоцитов гидролитических ферментов, повреждающих окружающие ткани. Гиполипидемический эффект аминохинолиновых соединений обусловлен подавлением протеолиза и увеличением активности рецепторов к липопротеинам низкой плотности.

Т. М. Решетняк (2006) указывает, что применение гидроксихлорохина значительно снижает риск тромботических осложнений, что обусловлено его способностью подавлять адгезию и агрегацию тромбоцитов, уменьшать размеры тромба.

Hanly J. G. (2004) в эксперименте вызывал тромбоз у мышей путем введения антифосфолипидных антител человека, и у этих же мышей доказал антитромботическое действие гидроксихлорохина.

Указанные данные послужили основанием для применения гидроксихлорохина в профилактике и лечении тромбозов при антифосфолипидном синдроме, обычно вместе с аспирином или варфарином.

Т. М. Решетняк (2007) указывает, что наличие в крови больных антифосфолипидным синдромом без клинических проявлений антител к кардиолипинам класса IgG и IgM в высоких и средних титрах ассоциируется со значительным риском тромбозов и является показанием к назначению комбинированной терапии ацетилсалициловой кислотой (75–100 мг/сут) и гидроксихлорохином (200 мг в сутки).

В настоящее время за рубежом появляется все больше исследований возможности применения гидроксихлорохина без опасности его отрицательного влияния на плод (Levy и соавт., 2001; Clowse и соавт., 2006). Однако пока применение

гидроксихлорохина в нашей стране при беременности официально не разрешено.

Гидроксихлорохин выпускается в виде препарата плаквенил в таблетках по 200 мг. В качестве антиагреганта при антифосфолипидном синдроме назначается в суточной дозе 200 мг. При длительном приеме возможно развитие *побочных эффектов:*

- со стороны глаз — нарушения аккомодации, отек роговицы, пигментация сетчатки, атрофия зрительного нерва, скотома;
- со стороны желудочно-кишечного тракта — анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, диарея;
- со стороны системы крови — апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения;
- со стороны центральной нервной системы — головная боль, головокружение, шум в ушах.

Перечисленные побочные эффекты, конечно, наблюдаются не у каждого больного. В целом, переносимость препарата удовлетворительная, но в ходе лечения, особенно длительного, важно контролировать состояние органа зрения.

Применение варфарина

Лечение варфарином является распространенным и эффективным методом профилактики и лечения тромбозов при антифосфолипидном синдроме.

Варфарин относится к группе антикоагулянтов непрямого действия — антагонистов витамина К.

Как известно, витамин К необходим для карбоксилирования остатков γ-карбокси-глютаминовой кислоты факторов свертывания II, VII, IX, X и антикоагулянтных протеинов С и S. В этом процессе витамин К участвует в форме гидрохинона, который образуется под воздействием витамин-К-редуктазы.

Варфарин (как и другие непрямые антикоагулянты) блокирует редуктазу витамина К, что делает невозможным образование гидрохинона. Вследствие таких нарушений не происходит дополнительное карбоксилирование глютаминовой кислоты и, в конечном итоге, нарушается синтез полноценных К-зависимых факторов свертывания: протромбина, факторов VII, IX, X, а также антикоагулянтных протеинов С и S.

Варфарин выпускается в таблетках по 2,5 мг и в виде препарата варфарекс по 1 мг, 3 мг, 5 мг.

Варфарин имеет следующие фармакокинетические параметры: время полужизни — 30—80 часов, время оптимальной гипокоагуляции — 3—5 суток, поддерживающая доза — от 2,5 до 10 мг.

Лечение варфарином должно проводиться под контролем показателя МНО (международного нормализованного отношения). Оптимальные уровни МНО, а следовательно, дозы варфарина зависят от клинической ситуации.

Согласно Т. М. Решетняк, Л. В. Кондратьевой (2008), Н. А. Мартусевич (2007), Е. Л. Насонову и Н. А. Мартусевич (2010), рекомендуется поддерживать МНО в следующих пределах:

- наличие высоких уровней антифосфолипидных антител, отсутствие клиники антифосфолипидного синдрома, но наличие факторов риска тромбоза сосудов — рекомендуется лечение варфарином с поддержанием МНО< 2,0 (оптимально 1,5) в сочетании с гидроксигидрохлорохином (200 мг/сут);
- перенесенный первый эпизод венозного тромбоза в отсутствие других факторов риска рецидивирования тромбоэмболических осложнений у больного с антифосфолипидным синдромом и наличием в крови антифосфолипидных антител — проводится терапия варфарином с поддержанием МНО в пределах 2,0—3,0 (в среднем 2,5). В случае перенесенного первого эпизода артериального тромбоза или при наличии в анамнезе указаний на повторные тромбозы рекомендуется поддерживать МНО> 3,0. К сожалению, авторы не указывают более конкретно, до какой величины повышать уровень МНО в этой ситуации; по мнению З. С. Баркагана и соавт. (2003) — до 3,5. Обычно при указании в анамнезе на повторные тромбозы проводят комбинированную терапию варфарином и ацетилсалициловой кислотой при уровне МНО= 3,0.

Методика лечения варфарином. При назначении варфарина необходимо оценить противопоказания к его приему, факторы, влияющие на возможные колебания антикоагулянтного эффекта варфарина. Необходимо выполнить общий анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов, коагулограмму, биохимический анализ крови с определением показателей функционального состояния печени и почек (прежде всего, билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины). Эти исследования необходимы для того, чтобы установить наличие противопоказаний к лечению варфарином. Целесообразно, если позволяют лабораторные условия, произвести скрининг на дефицит протеинов С и S.

Варфарин принимают 1 раз в день, обычно вечером после ужина. Контроль МНО проводится через 8—10 часов после приема, т. е. утром.

В течение первых двух дней назначается «насыщающая» доза — 5 мг в день, а затем подбирается оптимальная доза варфарина в зависимости от целевого уровня МНО.

Таблица 88.2. Алгоритм подбора дозы варфарина, обеспечивающей терапевтический диапазон МНО

1–2 день	2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина	
3-й день	Утром определить МНО	
	МНО< 1,5	Увеличить суточную дозу на таблетки Определить МНО через 1–2 дня
	МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки Определить МНО через 1–2 дня
	МНО 2,0–3,0	Оставить суточную дозу без изменений Определить МНО через 1–2 дня
	МНО 3,0–4,0	Уменьшить суточную дозу на 1/4 таблетки Определить МНО через 1–2 дня
	МНО> 4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на 1/2 таблетки Определить МНО через 1–2 дня
4–5 день	Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность определения МНО — 1 раз в 2 дня с использованием алгоритма 3-го дня	

Алгоритм подбора дозы варфарина, обеспечивающий терапевтический диапазон МНО, представлен в **табл. 88.2**.

Наиболее опасным осложнением лечения варфарином являются кровотечения. Особенно важно помнить об этом в первые месяцы, потому что во время подбора доз уровень коагуляции неустойчив. Опасность кровотечения возникает чаще всего при МНО> 3,0.

При лечении варфарином нужно учитывать факторы риска кровотечений. Эти факторы могут иметь место и у больного с антифосфолипидным синдромом. *Факторы риска кровотечений* на фоне лечения варфарином:

- пожилой возраст, особенно после 75 лет (увеличение на 32 % частоты любых кровотечений каждые 10 лет после 40);
- наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- неконтролируемая артериальная гипертензия (АДс> 180 мм рт. ст., АДд> 100 мм рт. ст.);
- почечная и печеночная недостаточность;
- злокачественные опухоли;
- алкоголизм;
- одновременный прием аспирина в дозе 300 мг и более, цитостатиков, нестероидных противовоспалительных препаратов;
- одновременное лечение гепарином.

Лечебная тактика при повышении МНО или развитии кровотечения представлена в **табл. 88.3**.

Геморрагические осложнения, возникающие при лечении варфарином, можно разделить на 3 группы: минимальные, малые, большие.

Минимальные кровотечения — микрогематурия, появление петехий или синяков под влиянием грубой одежды, мочалки, при гигиеническом мытье, под воздействием манжетки при измерении артериального давления.

Малые кровотечения — видимая на глаз гематурия (моча розовая или цвета «мясных помоев»), спонтанные носовые кровотечения, наличие синяков.

Большие кровотечения — желудочно-кишечные кровотечения, геморрагии в серозные полости (плевра, перикард, брюшная полость), ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния, гематурия, сопровождающаяся отхождением сгустков крови и почечными коликами.

После отмены варфарина его антикоагулянтное действие прекращается только через 5 дней. Поэтому, если надо быстро прекратить действие варфарина, следует не только его отменить, но и начать прием внутрь *фитоменадиона* (витамина K_1). Он выпускается в капсулах, содержащих в 1 капсуле 0,1 мл 10 % масляного раствора. Прием витамина K_1 (фитоменадиона) в дозе 1–5 мг позволяет снизить в течение суток МНО. К сожалению, эта форма витамина K_1 часто отсутствует, а имеющийся препарат викасол является синтетическим менадиона натрия бисульфатом (аналогом витамина K_3), который не может быстро устранить эффект варфарина, так как терапевтическое действие викасола разворачивается медленно, в отличие от фитоменадиона, лишь через 2–3 дня (иногда позже). Формы витамина К для внутривенного введения нет. Поэтому для быстрого купирования кровотечений вследствие применения варфарина наиболее целесообразно вводить *свежезамороженную плазму* (она содержит

https://t.me/medknigi

Таблица 88.3. Лечебная тактика при высоких значениях МНО или геморрагических осложнениях на фоне лечения варфарином (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2009)

Клиническая ситуация	Необходимые действия
МНО выше терапевтического, но ниже 5; нет значимого кровотечения	Снизить пли пропустить дозу варфарина. Чаще определять МНО и возобновить прием варфарина в меньшей дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Если МНО незначительно выше верхней границы терапевтического диапазона, снижение дозы необязательно
МНО≥5, но ниже 9; нет значимого кровотечения	Пропустить один или два последовательных приема варфарина. Определять МНО ежедневно и возобновить прием варфарина в меньшей дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Можно также пропустить прием очередной дозы варфарина и назначить витамин $К_1$ (1–2,5 мг внутрь), особенно если повышен риск кровотечений
МНО≥9; нет значимого кровотечения	Отменить прием варфарина и назначить витамин $К_1$ в дозе 2,5–5 мг внутрь в расчете на существенное снижение МНО в ближайшие 24–48 ч Определять МНО как минимум ежедневно и при необходимости использовать дополнительные дозы витамина $К_1$. Возобновить прием варфарина в уменьшенной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона
Серьезное кровотечение при любом повышении МНО	Отменить прием варфарина и назначить витамин $К_1$ (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии), ввести свежезамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса (Протрокомплекс) или рекомбинантный фактор VIIa, в зависимости от неотложности ситуации. При необходимости введение витамина $К_1$ можно повторить через 12 ч
Угрожающее жизни кровотечение	Отменить прием варфарина и ввести свежезамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса (Протрокомплекс) или рекомбинантный фактор VIIa, дополненные витамином $К_1$ (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии). При необходимости повторить в зависимости от величины МНО

Примечания: 1) свежезамороженная плазма вводится в количестве 15 мл/кг; 2) внутривенное введение витамина $К_1$ должно производиться со скоростью не более 1 мг/мин вследствие угрозы развития анафилаксии.

все факторы свертывания крови) в дозе 15 мл/кг, *концентрат протромбинового комплекса* (протрокомплекс 600 или Фейба ТИМ 4 Иммуно, выпускается в виде лиофилизированного порошка для инъекций во флаконах по 500 и 1000 МЕ, является комбинацией факторов свертывания II, VII, IX и X) — вводится внутривенно медленно в дозе 50–100 МЕ/кг массы тела, рекомбинантный *фактор VIIa* (новосэвен) — внутривенно болюсно в течение 2–5 мин. в дозе 4,5 КЕД/кг или 90 мкг/кг (выпускается в виде порошка для инъекций во флаконах с содержанием во флаконе 1,2 мг — 60 КЕД, 2,4 мг — 120 КЕД, 4,8 мг — 240 КЕД).

Иногда на фоне лечения варфарином возникают кожные некрозы (преимущественно в первые недели терапии и чаще у женщин) на бедрах, передней брюшной стенке, в области молочных желез. Вначале появляются кожные экхимозы, которые быстро трансформируются в геморрагические пузыри. Причиной этого осложнения считается быстрое снижение первичного антикоагулянта С у лиц с дефицитом этого белка, мутацией Лейдена фактора V, высокие начальные дозы варфарина. Лечение кожных некрозов заключается в немедленной отмене варфарина, введении свежезамороженной плазмы внутривенно, *концентрата протеина С* (дротрекогин альфа или зигрис во флаконах по 5 и 20 мг лиофилизированного порошка для инъекций, вводят внутривенно капельно 24 мкг/кг/ч).

При лечении варфарином важно учитывать факторы, влияющие на антикоагулянтный эффект варфарина.

Факторы, снижающие антикоагулянтный эффект варфарина:

- повышенное поступление витамина К с вегетарианской пищей; витамин К содержится в следующих количествах в некоторых продуктах:
 - брокколи — 175 мкг/100 г
 - капуста — 125 мкг/100 г
 - салат — 129 мкг/100 г
 - кресс-салат — 200 мкг/100 г

https://t.me/medknigi

Таблица 88.4. Общие рекомендации по профилактике тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом (Е. Л. Насонов, 2004; Е. Л. Насонов, Н. А. Мартусевич, 2010; Н. А. Мартусевич, 2007)

Группы пациентов	Рекомендации
1. Без клинических признаков АФС, но с высоким уровнем аФЛ	
• без факторов риска	Низкие дозы аспирина (75–100 мг/сут) ± гидроксихлорохин (100–200 мг/сут)
• с факторами риска	Варфарин (МНО< 2, оптимум = 1,5) + гидроксихлорохин (200 мг/сут)
2. С клиническими признаками АФС, с наличием аФЛ	
• с венозными тромбозами	Варфарин (МНО> 2; < 3) ± гидроксихлорохин (100–200 мг/сут)
• с артериальными тромбозами	Варфарин (МНО> 3,0; = 3,5) + гидроксихлорохин ±аспирин в низких дозах в зависимости от риска рецидивирования тромбозов или кровотечений
3. С клиническими признаками АФС, с наличием аФЛ	
• с рецидивирующими тромбозами	Варфарин (МНО> 3,0) + низкие дозы ацетилсалициловой кислоты + гидроксихлорохин

- кочанный салат — 120 мкг/100 г
- шпинат — 415 мкг/100 г
- цветная капуста — 80 мкг/100 г
- зеленые томаты — 80 мкг/100 г
- фасоль — 45 мкг/100 г
- зеленый чай — 712 мкг/100 г.

Употребление этих продуктов в больших количествах может ослабить действие варфарина (суточная потребность в витамине К 0,03–1,5 мкг/кг);

- связывание варфарина в кишечнике (при одновременном приеме холестирамина);
- одновременный прием некоторых препаратов: антациды, антигистаминные, барбитураты, галоперидол, гризеофульвин, диклоксациллин, карбамазепин, коэнзим Q10, оральные контрацептивы, мепробамат, парацетамол, рифампицин, сукральфат, циклоспорин;
- хронический алкоголизм;
- гипотиреоз (в связи со снижением катаболизма факторов II, VII, IX, X, протеинов С и S, витамина К);
- генетическая резистентность к варфарину.

Факторы, усиливающие антикоагулянтный эффект варфарина:

- недостаточная абсорбция витамина К в кишечнике (синдром мальабсорбции, обструкция желчевыводящих путей);
- недостаточный синтез витамина К в кишечнике (при лечении антибиотиками);
- недостаточное поступление витамина К с пищей;
- снижение синтеза факторов свертывания в печени (болезни печени, острая алкогольная интоксикация);
- повышение катаболизма факторов II, VII, IX, X, протеинов С и S и витамина К (гипертиреоз);
- одновременный прием следующих препаратов: аллопуринол, амиодарон, анаболические стероиды, аспирин, ацетаминофен (парацетамол), гепарин, глибенкламид, глюкагон, дизопирамид, диазоксид, дисульфирам, изониазид, кетоконазол, кларитромицин, метронидазол, миконазол, налидиксовая кислота, омепразол, ранитидин, симвастатин, стрептокиназа, сульфаниламиды, тамоксифен, тиклопидин, тиреоидные гормоны, урокиназа, левамизол, фторурацил, хинидин, фторхинолоны, хлорамфеникол, цефокситин, циметидин, эритромицин, урегит, этанол.

При недостаточной эффективности монотерапии варфарином, особенно при имевших место рецидивирующих тромбозах, возможна сочетанная терапия варфарином и низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, разумеется, с учетом того, что гипокоагуляционный эффект варфарина может возрастать.

В **табл. 88.4** и на **рис. 88.1** представлены рекомендации по профилактике тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом.

Лечение острых и рецидивирующих тромбозов

Центральное место в лечении острых тромбозов при антифосфолипидном синдроме занимают гепарины: нефракционированный и низкомолекулярный.

Подробно о гепарине нефракционированном и низкомолекулярных гепаринах см. в главе «Лечение системных васкулитов» в разделе «Лечение гепарином».

Здесь лишь отметим, что нефракционированный гепарин в комбинации с антитромбином III

https://t.me/medknigi

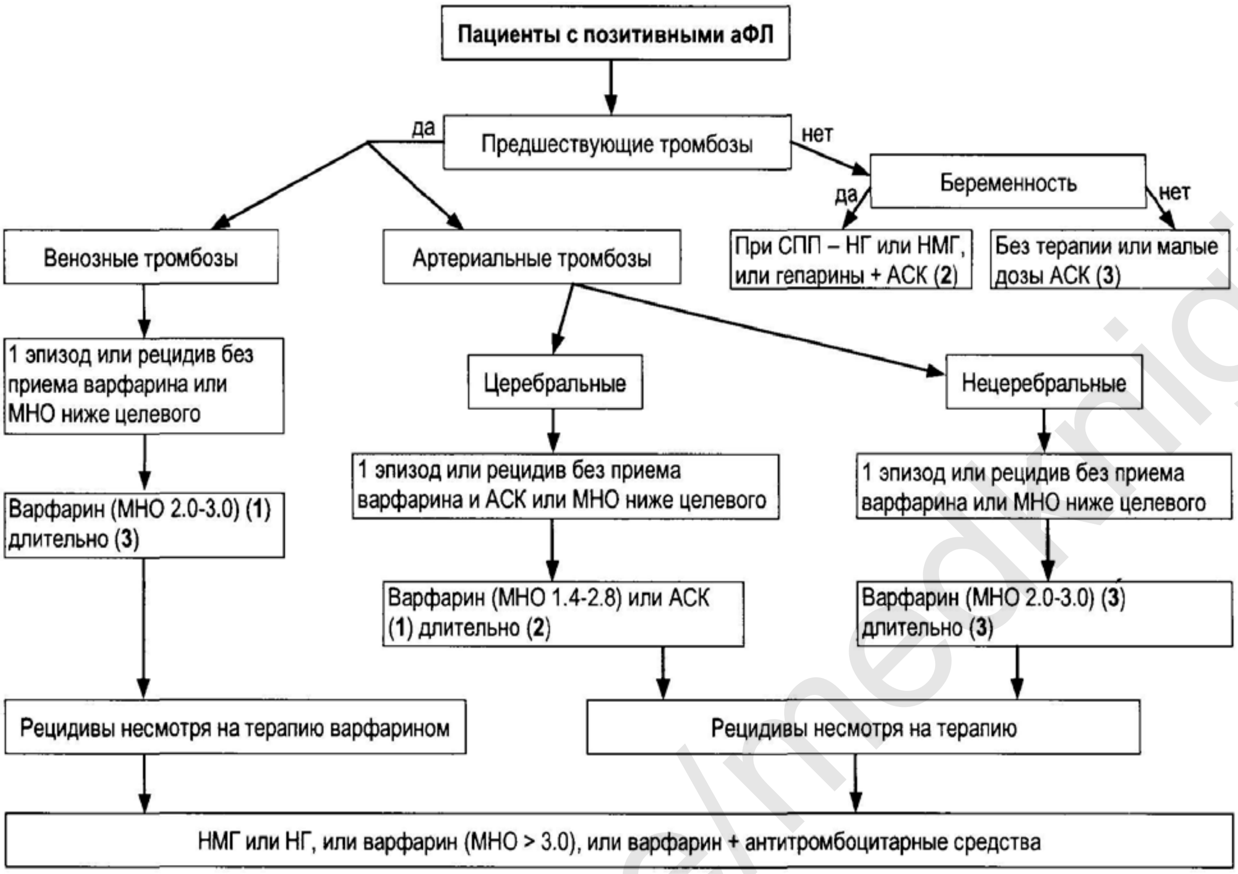


Рис. 88.1. Алгоритм антитромботической терапии больных с антифосфолипидным синдромом. Примечания: АСК – ацетилсалициловая кислота, аФЛ – антифосфолипидные антитела, МНО – международное нормализованное отношение, НГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярные гепарины, СПП – синдром потери плода

инактивирует тромбин (фактор свертывания IIa) и факторы свертывания IXa, Xa, XIa и XIIa, что в итоге препятствует превращению фибриногена в фибрин.

Низкомолекулярные гепарины блокируют преимущественно фактор Xa, имеющий значение на ранних стадиях тромбообразования. Таким образом, низкомолекулярные гепарины обеспечивают антитромботический эффект, практически не связываясь с тромбином. Низкомолекулярные гепарины более удобны для практического врача, потому что их можно применять подкожно (в связи с хорошей биодоступностью при подкожном введении) 1–2 раза в день (в связи с пролонгированным действием) в фиксированных дозах. Низкомолекулярные гепарины не вызывают тромбоцитопению и при лечении обычными рекомендуемыми дозами практически не требуют лабораторного контроля.

Е. Л. Насонов (2004) рекомендует применять **гепарин нефракционированный** при тромбозе у больного антифосфолипидным синдром следующим образом.

1. Определить базальный уровень АЧТВ, протромбиновое время, МНО, общий анализ крови.
2. Подтвердить отсутствие противопоказаний к гепаринотерапии.
3. Ввести внутривенно 5000 МЕ гепарина.
4. Решить вопрос о тактике гепаринотерапии — путем внутривенных инфузий или подкожных инъекций.

Режим внутривенных инфузий гепарина:

- Начать непрерывную внутривенную инфузию нефракционированного гепарина (с помощью инфузомата) — 18 ЕД/кг/час (в среднем 30 000 ЕД за сутки для пациента с массой тела 70 кг);
- определять АЧТВ каждые 6 часов в первые 24 часа, затем ежедневно;
- поддерживать АЧТВ на уровне величины в 1,5–2,0 раза выше исходной;
- продолжать инфузии в течение 5–7 дней.

Режим подкожного ведения гепарина начать с дозы 17 500 ЕД каждые 12 часов или 250 ЕД/кг каждые 12 часов с последующей коррекцией дозы с учетом АЧТВ.

https://t.me/medknigi

Таблица 88.5. Классификационные (диагностические) критерии катастрофического антифосфолипидного синдрома (10-я Международная конференция по антифосфолипидному синдрому, Сицилия, 2002)

Диагностические критерии
1. Вовлечение трех и более органов, систем и/или тканей (желательно инструментальное подтверждение окклюзии сосудов); вовлечение почек определяется как повышение креатинина на 50 %, повышение АД> 180/100 мм рт. ст., протеинурия более 0,5 г/сут
2. Развитие полиорганных проявлений одновременно или в течение < 1 недели.
3. Морфологическое подтверждение окклюзии сосудов по крайней мере одного органа или ткани (может быть представлено наряду с наличием признаков васкулита)
4. Серологическое подтверждение наличия аФЛ (ВА или аКЛ). Если у больного ранее не диагностировался АФС, наличие аФЛ должно быть подтверждено в двух исследованиях с промежутком не менее 6 недель
Достоверный КАФС: наличие всех 4 признаков.
Вероятный КАФС:
• все 4 признака, однако вовлечены только 2 органа;
• все 4 признака, за исключением серологического исследования (наличие аФЛ), проведенного 6 недель назад;
• 1,2 и 4 признаки;
• 1,3 и 4 признаки и развитие третьего случая тромбоза за период более недели, но менее месяца, несмотря на антикоагулянтную терапию

5. Каждый день определять количество тромбоцитов в связи с возможностью развития тромбоцитопении.
6. Если больной до этого не получал варфарин, его следует назначить в течение первых 24—48 часов от начала гепаринотерапии.
7. Продолжать лечение гепарином по крайней мере в течение 4—5 дней после назначения варфарина. При массивном илеофеморальном тромбозе или тромбоэмболии легочной артерии лечение гепарином проводится не менее 10 дней.
8. Прекратить введение гепарина при достижении МНО> 2 в течение 48 часов.

У пациентов с факторами риска рецидивирования тромбозов в течение длительного времени должна проводиться интенсивная профилактика с использованием низкомолекулярного гепарина.

Лечение низкомолекулярными гепаринами тромбоза глубоких вен в сочетании с тромбоэмболией легочной артерии или без нее:

- *клексан* (эноксапарин) подкожно из расчета 1,5 мг/кг 1 раз в сутки или 1 мг/кг 2 раза в сутки; у больных с осложненными тромбоэмболическими нарушениями рекомендуется применять клексан в дозе 1 мг/кг 2 раза в день. Длительность лечения около 10 дней. Желательно сразу же начать терапию варфарином, при этом лечение клексаном продолжать до достижения достаточного антикоагулянтного эффекта (МНО= 2—3,0);
- *фрагмин* (далтепарин) — вводится подкожно 200 МЕ/кг 2 раза в день, высшая разовая доза не должна превышать 18 000 МЕ. При этом можно сразу начинать терапию варфарином, и такую комбинированную терапию следует продолжать до достижения оптимального антикоагулянтного эффекта (МНО= 2,0—3,0). В целом, длительность лечения фрагмином около 10 дней;
- *фраксипарин* (надропарин) — вводится подкожно в дозе 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела 2 раза в сутки. Терапию варфарином можно начать с первого-второго дня лечения и такую комбинированную терапию продолжать до достижения оптимального эффекта (МНО= 2,0—3,0). В целом, длительность лечения фраксипарином около 10 дней.

В последующем по окончании лечения нефракционированным или низкомолекулярным гепарином должно проводиться длительное лечение варфарином, а при наличии высокого риска рецидивирования тромбозов — даже в сочетании с малыми дозами ацетилсалициловой кислоты.

Лечение катастрофического антифосфолипидного синдрома

Катастрофический антифосфолипидный синдром — наиболее тяжелая форма антифосфолипидного синдрома, развивающаяся в сжатые сроки (обычно в течение недели) и проявляющаяся множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра антифосфолипидных антител в крови.

Катастрофический антифосфолипидный синдром развивается менее чем у 1 % всех пациентов с антифосфолипидным синдромом, описан в

https://t.me/medknigi

Таблица 88.6. Подходы к лечению катастрофического антифосфолипидного синдрома (Erkan D. и соавт., 2003)

Мероприятия первой линии	Мероприятия второй линии	Мероприятия третьей линии	Экспериментальные методы
Антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин, варфарин) Глюкокортикостероиды	Введение иммуноглобулина внутривенно Плазмаферез ± переливание свежезамороженной плазмы	Фибринолитики Циклофосфамид Простациклин Анкрод Дефибротид Сулодексид Дротрекогин	Антицитокиновые препараты Новые антикоагулянты и антиагреганты

1992 г. Ашерсоном и получил его имя. Летальность при катастрофическом антифосфолипидном синдроме достигает 50 %.

В 55 % случаев он развивается на фоне первичного антифосфолипидного синдрома, у 30% — вторично на фоне системной красной волчанки, у 3% — на фоне других заболеваний соединительной ткани.

При катастрофическом антифосфолипидном синдроме, в отличие от обычного антифосфолипидного синдрома, наблюдается окклюзия сосудов мелкого калибра (хотя, конечно, могут вовлекаться и крупные сосуды), реже — тромбозы глубоких вен. Для катастрофического антифосфолипидного синдрома наиболее характерны тромбозы почечных, легочных, церебральных и гастроинтестинальных сосудов. Часто встречаются также тромбозы надпочечниковые, селезеночные, тестикулярные, яичниковые, кожные, тромбозы поджелудочной железы, предстательной железы, костного мозга.

Основные **клинические проявления катастрофического антифосфолипидного синдрома** следующие (А. Д. Макацария и соавт., 2006):

- *тромбозы периферических артерий и вен:* глубокие вены конечностей, аорта, сосуды другой локализации;
- *головной мозг:* инсульт, транзиторные ишемические атаки, судороги, энцефалопатия, тромбоз вен, микротромбоз, кома;
- *сердце:* поражение клапанов, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, эндокардит, вегетации на клапанах, внутрисердечный тромбоз;
- *желудочно-кишечный тракт:* тромбоз сосудов печени, синдром Бадда-Киари, тромбоз сосудов селезенки, поджелудочной железы, желчного пузыря, мезентериальных сосудов, нижней полой вены, воротной вены;
- *легкие:* острый респираторный дистресс-синдром, легочная эмболия, альвеолярные кровоизлияния, отек легких, микротромбоз, легочная гипертензия;
- *кожа:* сетчатое ливедо, язвы, пурпура, гангрена пальцев рук и ног, поверхностный некроз, множественные геморрагии в ногтéвом ложе;
- *почки:* почечная недостаточность, нефротический синдром;
- *надпочечники:* надпочечниковая недостаточность;
- *другие проявления:* тромбоз артерий и вен сетчатки, некроз костного мозга, тромбоз сосудов щитовидной железы, сосудов яичек, яичников.

Классификационные (диагностические) критерии катастрофического антифосфолипидного синдрома были разработаны на 10 Международном Конгрессе по антифосфолипидному синдрому в Таормине (Сицилия, 2002) и представлены в **табл. 88.5**.

Лечебные мероприятия при катастрофическом антифосфолипидном синдроме разделены на 4 группы: мероприятия первой линии, мероприятия второй линии, мероприятия третьей линии и применение экспериментальных препаратов (**табл. 88.6**).

Лечение антифосфолипидного катастрофически протекающего синдрома необходимо начинать в отделении интенсивной терапии и реанимации с мероприятий первой линии (антикоагулянтов и глюкокортикостероидов). При отсутствии клинического эффекта или при прогрессировании тромбозов несмотря на проводимые лечебные мероприятия первой линии, назначаются лечебные мероприятия второго ряда.

При безуспешности проведенного лечения и тем более при прогрессирующем ухудшении состояния больного ставится вопрос о применении мероприятий третьей линии и экспериментальной терапии, однако, к сожалению, о мероприятиях последних двух групп нет единого мнения. Кроме того, не все названные препараты есть в распоряжении врача.

https://t.me/medknigi

Таблица 88.7. Коррекция дозы гепарина при внутривенном введении (В. Ю. Мартов, А. Н. Окороков, «Лекарственные средства в практике врача», 2010)

АЧТВ, с	Коэффициент АЧТВ	Коррекция дозы гепарина
Менее 45	Менее 1,2	Вводят дополнительно 5000 ЕД внутривенно струйно, затем увеличивают скорость инфузии на 250 ЕД/ч (4 ЕД/кг/ч)
45–54	1,2–1,4	Увеливают скорость инфузии на 150 ЕД/ч (2 ЕД/кг/ч)
55–85	1,5–2,5	Без изменений
86–110	2,6–3	Прекращают инфузию на 1 час, затем продолжают со скоростью, на 150 ЕД/ч меньше предыдущей
Более 110	Выше 3	Прекращают инфузию на 1 час, затем продолжают со скоростью, на 250 ЕД/ч меньше предыдущей

Мероприятия первого ряда для лечения катастрофического антифосфолипидного синдрома

Антикоагулянты

В лечении катастрофического антифосфолипидного синдрома антикоагулянты должны применяться прежде всего парентерально, т. е. речь идет о лечении в первую очередь гепарином (нефракционированным или низкомолекулярным) с последующим присоединением варфарина. Важно отметить, что Е. Л. Насонов в работе «Профилактика и лечение антифосфолипидного синдрома: современные рекомендации и перспективы» (2004) в алгоритме по лечению катастрофического антифосфолипидного синдрома подчеркивает необходимость внутривенного введения гепарина.

При катастрофическом антифосфолипидном синдроме немедленно начинается непрерывная внутривенная инфузия нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ. Инфузии продолжаются в течение 5–7 дней. Можно рекомендовать методику введения гепарина, общепринятую для лечения острых тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

Вводят внутривенно вначале нагрузочную дозу гепарина, которая для пациента массой 70 кг составляет от 5000 до 10 000 ЕД, далее с помощью инфузомата налаживают постоянную внутривенную инфузию со скоростью 15–25 ЕД/кг/час (обычно 1000 ЕД/час). Скорость инфузии регулируется в зависимости от величины АЧТВ (**табл. 88.7**).

Контроль лечения гепарином осуществляют с помощью АЧТВ — активированного частичного тромбопластинового времени. Из-за различий в определении АЧТВ различными лабораториями можно использовать коэффициент АЧТВ: отношение полученного АЧТВ к исходному.

Принято считать, что в ходе лечения гепарином необходимо увеличить АЧТВ по сравнению с исходным в 1,5–2 раза. Контроль АЧТВ проводят через каждые 6 часов после каждого изменения дозы гепарина. При стабильной дозе гепарина и терапевтических показателях АЧТВ два изменения подряд (коэффициент 1,5–2,5) дальнейший контроль осуществляют каждые 24 часа. При лечении гепарином более 5 суток необходим также контроль количества тромбоцитов в периферической крови (количество тромбоцитов считают до начала лечения гепарином, через 7 и 10 суток лечения), так как гепарин вызывает аутоиммунную тромбоцитопению.

В течение первых 24–48 часов от начала гепаринотерапии могут назначаться непрямые антикоагулянты — варфарин.

Возможно применение низкомолекулярных гепаринов (методики описаны выше в разделе «Лечение острых и рецидивирующих тромбозов»).

А. Д. Макацария и соавт. (2006) указывают, что предпочтительны именно низкомолекулярные гепарины в силу следующих особенностей:

- в меньшей степени нуждаются в кофакторе АТ III (в условиях антифосфолипидного катастрофического синдрома угнетаются естественные антикоагулянтные факторы, в том числе АТ III — антитромбин III);
- уменьшается вероятность развития тромбоцитопении;
- высвобождают ингибитор тканевого пути свертывания;
- ингибируют адгезию лейкоцитов и продукцию провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли-α.

https://t.me/medknigi

Глюкокортикостероидные препараты

Глюкокортикостероидные препараты при обычных формах антифосфолипидного синдрома не применяются, тем более что они способны повышать свертывающую активность крови. В настоящее время глюкокортикостероидные препараты применяются при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и при антифосфолипидном синдроме, протекающем на фоне системной красной волчанки или другого аутоиммунного заболевания (с целью подавления активности иммунного воспалительного синдрома).

Применение глюкокортикостероидов при катастрофическом антифосфолипидном синдроме производится с целью подавить системный воспалительный синдром, способствующий поддержанию гиперкоагуляционного потенциала крови. Следует напомнить, что синдром системного воспалительного ответа характеризуется диффузным воспалением эндотелия сосудов вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-1.

Глюкокортикостероиды подавляют продукцию провоспалительных цитокинов, воспалительный процесс в эндотелии и клинические проявления катастрофического антифосфолипидного синдрома (острый респираторный дистресс-синдром, острую надпочечниковую недостаточность и др.), уменьшают тромбоцитопению.

Глюкокортикостероиды при катастрофическом антифосфолипидном синдроме назначаются в виде *пульс-терапии метилпреднизолоном* (1000 мг метилпреднизолона вводится внутривенно капельно в 300–400 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 35–45 мин. 1 раз в день на протяжении 3–5 дней) с последующим назначением преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг/сут.

Е. Л. Насонов (2004) подчеркивает, что сами по себе глюкокортикостероиды не влияют на риск развития повторных тромбозов.

Мероприятия второго ряда для лечения катастрофического антифосфолипидного синдрома

Применение иммуноглобулина внутривенно при катастрофическом антифосфолипидном синдроме обусловлено тем, что он:

- блокирует связывание антител, в том числе антифосфолипидных, с рецепторами макрофагов;
- увеличивает количество и активность Т-лимфоцитов-супрессоров, что подавляет аутоиммунные воспалительные реакции и образование антифосфолипидных антител;
- уменьшает активацию комплемента;
- способствует уменьшению синтеза провоспалительных цитокинов;
- уменьшает выраженность аутоиммунной тромбоцитопении и повышает количество в крови тромбоцитов.

Е. Л. Насонов (2004) рекомендует применять внутривенный иммуноглобулин в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 4–6 дней. Однако следует помнить о возможности ухудшения функции почек, особенно у пожилых больных, получающих нефротоксические препараты.

Плазмаферез. Как пишет Е. Л. Насонов, катастрофический антифосфолипидный синдром — единственное показание для плазмафереза при этом заболевании. Механизм положительного терапевтического эффекта плазмафереза обусловлен удалением антифосфолипидных антител, провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-1, интерлейкина-6, компонентов комплемента и других медиаторов воспаления. Все это заметно приводит к ингибированию прогрессирования воспалительного процесса и процессов гиперкоагуляции и, следовательно, уменьшает повреждение органов и тканей. Плазмаферез является наиболее эффективным методом терапии микроангиопатической гемолитической анемии, которая может развиваться при катастрофическом антифосфолипидном синдроме. Важно также и то, что свежезамороженная плазма, которой замещается удаленная плазма, содержит первичные антикоагулянты антитромбин III, протеины C и S, количество которых при катастрофическом антифосфолипидном синдроме в крови резко снижается.

Рекомендуется проводить сеансы плазмафереза ежедневно в течение 3–5 дней с удалением 2 л плазмы и соответствующей ее заменой свежезамороженной плазмой. Плазмаферез сочетается с остальными видами терапии катастрофического антифосфолипидного синдрома: пульс-терапией метилпреднизолоном, внутривенным иммуноглобулином, применением циклофосфамида.

Мероприятия третьего ряда для лечения катастрофического антифосфолипидного синдрома

Циклофосфамид. Согласно алгоритму ведения больных с катастрофическим антифосфолипидным синдромом (Сицилия, 2002), циклофосфамид должен назначаться при системной красной

волчанке при отсутствии клинического улучшения от вышеприведенных методов лечения катастрофического антифосфолипидного синдрома. Циклофосфамид полезно также применять для предотвращения «ребаунд»-феномена (феномена рикошета) продукции аутоантител аутоагрессивными лимфоцитами после проведения сеансов плазмафереза.

Циклофосфамид применяется внутривенно капельно однократно в виде пульс-терапии в дозе 0,5–1,0 г/м² или внутрь в дозе 1–2 мг/кг/сут в течение 7–10 дней с последующим уменьшением дозы в течение 2–3 месяцев по 25–50 мг в месяц. Длительность применения циклофосфамида при системной красной волчанке определяется активностью самого заболевания. Следует помнить о возможных побочных эффектах циклофосфамида (они изложены в главе «Лечение системных васкулитов»).

Фибринолитические (тромболитические) препараты широкого применения при лечении катастрофического антифосфолипидного синдрома не получили в связи с большой опасностью кровотечений. В алгоритме ведения больных катастрофическим антифосфолипидным синдромом (Сицилия, 2002) применение фибринолитиков допускается при отсутствии эффекта от всех перечисленных выше мероприятий, однако общепринятых рекомендаций по этому поводу нет, в литературе встречаются лишь единичные публикации по этому поводу.

Однако при развитии таких грозных осложнений катастрофического антифосфолипидного синдрома, как тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, необходимо проводить тромболитическую терапию в соответствии с существующими национальными рекомендациями по ведению этих больных. В частности, лечение больных тромбоэмболией легочной артерии изложено в 1 томе нашего «Руководства по лечению внутренних болезней» (Медицинская литература, 2008).

Простациклин — простагландин, вырабатываемый эндотелием сосудов и обладающий способностью расширять сосуды и ингибировать агрегацию тромбоцитов. Имеются отдельные публикации о возможности его применения внутривенно капельно в дозе 5 мг/кг/мин в течение 7 дней. В нашей стране этого препарата нет. Кроме того, установлено, что на фоне лечения простациклином нередко возникают «рикошетные» тромбозы.

Анкрод — очищенная фракция яда змеи Malayan pit. Установлена способность препарата вызывать растворение фибрина, повышать активность простациклина и восполнять дефицит активатора плазминогена. Эти свойства препарата способствуют лизису тромбов. В нашей стране анкрод отсутствует. Большого опыта применения этого препарата за рубежом нет.

Дефибротид — щелочная соль односпиральной молекулы ДНК, агонист аденозиновых рецепторов А1 и А2, обладает следующими механизмами действия:

- увеличивает синтез вазодилатирующих простагландинов;
- увеличивает синтез простациклина и снижает агрегацию тромбоцитов;
- снижает синтез лейкотриенов, вследствие чего снижается активность воспаления эндотелия и его протромботическая активность;
- уменьшает экспрессию эндотелина-1, который обладает мощным сосудосуживающим эффектом и повышает агрегацию тромбоцитов;
- увеличивает синтез ингибитора активатора плазминогена-1 и эндогенного тканевого активатора плазминогена;
- подавляет системный воспалительный ответ путем ингибирования продукции провоспалительных цитокинов.

Дефибротид вводится внутривенно капельно в дозе 275 мг/кг/сут в течение 3 недель или в удвоенной дозе принимается внутрь. Препарат эффективен и перспективен. В зарубежной литературе имеются лишь отдельные сообщения об эффективном его применении при катастрофическом антифосфолипидном синдроме (Burcoglu-O'Ral и соавт., 2002). В нашей стране этого препарата нет.

Сулодексид — смесь гликозаминогликанов, экстрагированных из слизистой оболочки тонкой кишки свиней, содержит 80 % гепариноида — быстро движущейся фракции гепарина. Подавляет активность факторов свертывания и адгезивную способность тромбоцитов, снижает содержание в крови фибриногена, повышает — тканевого активатора плазминогена. Кроме того, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и восстанавливает структуру и функцию эндотелия, обладает гиполипидемическим эффектом.

Сулодексид выпускается в виде препарата *Вессел дуэ Ф* в капсулах по 250 ЛЕ (липосомических единиц) и в ампулах по 2 мл для внутримышечного введения (600 ЛЕ в ампуле).

Вессел применяется для лечения облитерирующих поражений сосудов с риском тромбоза, для вторичной профилактики инфаркта миокарда. Описана возможность его применения для лечения антифосфолипидного синдрома (вместе с аспирином), но окончательно методика лечения катастрофического антифосфолипидного син-

https://t.me/medknigi

дрома не разработана. Мы полагаем, что можно применить вессел в комплексной терапии внутримышечно по 600 ЛЕ 1 раз в день в течение 15–20 дней, затем возможен прием внутрь по 250 ЛЕ 2 раза в день в течение 30–40 дней. Переносимость препарата хорошая. Иногда наблюдаются тошнота, боли в эпигастрии, кожная сыпь.

Дротрекогин альфа — рекомбинантный активированный протеин С, оказывает антитромботическое действие путем ингибирования факторов свертывания крови Va и VIIIa. Кроме того, оказывает непрямое профибринолитическое и противовоспалительное действие (последнее обусловлено подавлением синтеза фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-6, подавлением адгезии лейкоцитов к селектинам и ограничением тромбин-индуцированной воспалительной реакции в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла).

Выпускается в виде препарата *Зигрис* — во флаконах, содержащих по 5 и 20 мг лиофилизированного порошка для инъекций. В контролируемых исследованиях показал высокую клиническую эффективность при тяжелом сепсисе. Вводят внутривенно капельно с помощью инфузомата со скоростью 24 мг/кг/ч, продолжительность инфузии — 96 часов.

А. Д. Макацария и соавт. (2006) указывают, что в связи с ключевой ролью системного воспалительного ответа в патогенезе катастрофического антифосфолипидного синдрома применение этого препарата при данной патологии оправдано и обосновано.

Концентрат антитромбина III — гликопротеин с молекулярной массой 58 000 Дальтон, получаемый из человеческой плазмы, инактивирует тромбин, угнетает активность факторов свертывания IXa, Xa, XIa, XIIa и плазмина. Кроме того, оказывает противовоспалительное действие и уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Концентрат антитромбина III выпускается в виде препарата *Тромбейт* в форме лиофилизированного порошка для инъекций в ампулах, содержащих 500 МЕ и 1000 МЕ.

Препарат применяется для лечения ДВС-синдрома, который всегда имеет место при катастрофическом антифосфолипидном синдроме. А. Д. Макацария и соавт. (2006) пишут о высокой эффективности антитромбина III при катастрофическом антифосфолипидном синдроме.

Тромбейт вводится внутривенно капельно со скоростью 50 МЕ/мин, обычно начальная лечебная доза составляет 1000–2000 МЕ, затем через сутки переходят к введению профилактической дозы 1000–1500 МЕ/сут.

Экспериментальные методы и новые антикоагулянты в лечении катастрофического антифосфолипидного синдрома

В связи с существенным повышением уровня фактора некроза опухоли-α и его огромной ролью в развитии катастрофического антифосфолипидного синдрома логично ожидать, что в его лечении могут применяться антагонисты фактора некроза опухоли-α. Однако в настоящее время этот вопрос окончательно не изучен.

Не исключено, что в будущем для лечения катастрофического антифосфолипидного синдрома будут применяться анти-В-клеточные препараты. В настоящее время установлено, что В-лимфоциты играют важную роль в продукции антифосфолипидных антител и развитии иммунопатологических процессов, лежащих в основе системной красной волчанки (Lipsky P. E., 2001; Edwards и соавт., 2006).

Единственным анти-В-клеточным препаратом пока является *ритуксимаб* — химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов. Ритуксимаб (мабтера) применяется для лечения неходжкинских лимфом и других лимфом, резистентных к стандартной терапии, а также для лечения аутоиммунных заболеваний.

Erre G. и соавт. (2008), Rubenstein и соавт. (2006) с успехом применили ритуксимаб для лечения наиболее тяжелого антифосфолипидного синдрома, резистентного к стандартной терапии, внутривенному иммуноглобулину, плазмаферезу.

Однако общепринятых рекомендаций по применению ритуксимаба в лечении антифосфолипидного синдрома, в том числе катастрофического, нет. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с позиций доказательной медицины.

Е. Л. Насонов (2004) сообщает о том, что за рубежом изучают возможности применения для лечения антифосфолипидного синдрома препарата с условным названием LJP1082. Он представляет собой рекомбинантную тетравалентную молекулу, состоящую из 4 копий домена-1 β_2-гликопротеина-I человека (соединены полиэтиленгликольными мостиками). LJP1082 обладает способностью связываться с β_2-гликопротеином-1-специфическими В-лимфоцитами и индуцировать апоптоз В-лимфоцитов, синтезирующих антитела к β_2-гликопротеину-I. Окончательного мнения по применению этого препарата в лечении антифосфолипидного синдрома, в том числе катастрофического, пока еще нет.

Таблица 88.8. Влияние препаратов, применяемых для лечения антифосфолипидного синдрома, на плод и организм беременной женщины (Е. Л. Насонов, 2003)

Препарат	Влияние на организм матери	Влияние на плод	Возможность применения в периоде грудного вскармливания
Аспирин в низких дозах	Относительно безопасен	Безопасен	Безопасен
Варфарин	Опасен: кровотечения, аллергические реакции, спонтанный аборт	Опасен, тератогенность, кровотечение	Безопасен
Гепарин	Относительно безопасен: остеопороз, тромбоцитопения	Безопасен	Безопасен
Низкомолекулярный гепарин	Относительно безопасен	Безопасен	Безопасен
Глюкокортикоиды	Опасны: инфекции, сахарный диабет, остеопороз	Безопасны	Безопасны
Цитостатики	Опасны: инфекции	Опасны, тератогенность	Опасны

Примечание: Использование варфарина и других непрямых антикоагулянтов противопоказано, особенно в ранних сроках беременности, так как возможно развитие варфариновой эмбриопатии, которая характеризуется нарушением роста эпифизов, гипоплазией носовой перегородки, неврологическими нарушениями.

В настоящее время обсуждаются перспективы применения в лечении антифосфолипидного синдрома, в том числе катастрофического, новых антикоагулянтов фондапаринукса, арготробана, ксимелагатрана.

Фондапаринукс — синтетический сульфатированный пентасахарид, высокоселективный ингибитор активированного X фактора свертывания крови. Применяется для профилактики и лечения тромбозов вен, тромбоэмболических осложнений острого коронарного синдрома без подъема и с подъемом интервала ST. Применяется в виде препарата арикстра подкожно по 2,5 мг 1 раз в день. В отличие от гепарина, практически не вызывает тромбоцитопении.

Арготробан — мощный синтетический прямой ингибитор тромбина, рекомендуется в случаях необходимости проведения антикоагулянтной терапии при невозможности использования гепарина в связи с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.

Ксимелагатран — новый антитромботический препарат, прямой ингибитор тромбина с быстрым началом действия.

Рекомендации по применению фондапаринукса, арготробана, ксимелагатрана для лечения антифосфолипидного синдрома пока отсутствуют. Требуется дальнейшее изучение этих препаратов для решения вопроса о целесообразности их применения при антифосфолипидном синдроме.

Коррекция системного воспалительного ответа и мультиорганной недостаточности

Мультиорганная недостаточность как проявление ДВС-синдрома (он практически всегда имеет место в этой ситуации) при катастрофическом антифосфолипидном синдроме развивается практически у всех больных в той или иной степени и требует выполнения следующих мероприятий:

- *острая почечная недостаточность* — проведение гемодиализа;
- *острый респираторный дистресс-синдром* с длительной тяжелой дыхательной недостаточностью — ИВЛ;
- *нестабильная гемодинамика* — инотропная поддержка (допмин);
- *тяжелая артериальная гипертензия* (обычно при тромбозе почечных вен или при тромботической микроангиопатии) — гипотензивная терапия;
- *острая надпочечниковая недостаточность* (инфаркт надпочечников) — глюкокортикоидная терапия.

Ведение беременных женщин с антифосфолипидным синдромом

Антифосфолипидный синдром является важнейшей причиной невынашивания плода. Основны-

https://t.me/medknigi

ми *механизмами акушерской патологии* при антифосфолипидном синдроме являются:

- тромбозы сосудов плаценты и инфаркт плаценты, что обусловлено снижением под влиянием антифосфолипидных антител анексина V на поверхности ворсинок плаценты, увеличением синтеза тромбоксана;
- подавление антифосфолипидными антителами пролиферации и дифференцировки трофобластов и стромальной децидуализации;
- ингибирование антифосфолипидными антителами синтеза хорионического гонадотропина;
- активация под влиянием антифосфолипидных антител системы комплемента, что способствует в последующем активации нейтрофилов, моноцитов, тромбоцитов, высвобождению медиаторов воспаления, развитию реакций воспалительного каскада в плаценте, ее повреждению и развитию в ней тромбозов;
- выраженная экспрессия мощного провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли-α в плаценте.

Проводя профилактику тромбозов и лечение антифосфолипидного синдрома у беременных женщин, следует учитывать влияние рекомендуемых препаратов на плод и организм женщины (**табл. 88.8**).

Е. Л. Насонов (2004) пишет, что «стандартом профилактики спонтанных абортов и гибели плода (а также венозных и артериальных тромбозов в послеродовом периоде) при антифосфолипидном синдроме является применение низких доз ацетилсалициловой кислоты (81 мг/сут) в сочетании с нефракционированным гепарином или низкомолекулярным гепарином в течение всего периода беременности и по крайней мере в течение 6 месяцев после родов».

Необходимо еще раз подчеркнуть, что низкомолекулярным гепаринам отдается предпочтение по сравнению с нефракционированным гепарином в связи с отсутствием геморрагических осложнений, тромбоцитопений, остеопороза, простотой дозирования и возможностью применения всего лишь 1 (редко 2) раз в сутки.

Тактика ведения беременных женщин с антифосфолипидным синдромом в разных клинических группах

1. Пациентки только с антифосфолипидными антителами (без предшествующей беременности, с одним эпизодом необъяснимого спонтанного аборта до 10 недель гестации без тромбозов в анамнезе):
 - применение малых доз ацетилсалициловой кислоты (75—80—100 мг) в течение всего срока беременности и в течение 6 недель после родоразрешения;
 - низкомолекулярный гепарин: эноксапарин 1 мг/кг или дальтепарин 50 ЕД/кг 1 раз в сутки подкожно при наличии у беременных антикардиолипиновых антител в высоком титре (более 65 ЕД GPL).

 Риск развития тромботических осложнений сохраняется высоким во время беременности и в послеродовом периоде (в течение 6 мес. после родов). В связи с этим, если родоразрешение происходило естественным путем, в послеродовом периоде целесообразно снова проводить лечение низкомолекулярным гепарином. Если проводится кесарево сечение, введение низкомолекулярных гепаринов отменяется за 2—3 дня до предстоящей операции и возобновляется в послеродовом периоде с дальнейшим переходом на лечение варфарином.
2. Пациентки с антифосфолипидным синдромом без неплацентарных тромбозов в анамнезе и женщины с антифосфолипидными антителами и двумя и более необъяснимыми спонтанными абортами (до 10 недель гестации) в анамнезе:
 - ацетилсалициловая кислота в малых дозах (75—81 мг/сут) с момента зачатия до родоразрешения в сочетании с нефракционированным гепарином — 10 000 ЕД каждые 12 часов с момента документированной беременности (обычно через 7 недель после гестации) до момента родов. Возобновить лечение следует гепарином или варфарином через 12 часов после родов и проводить в течение 6 недель.

 Вместо нефракционированного гепарина можно применять низкомолекулярные гепарины — эноксапарин натрия 1 мг/кг или далтепарин 50 ЕД/кг 1 раз в сутки. В дальнейшем следует титровать дозы в каждом триместре. При риске преждевременных родов необходимо заменить низкомолекулярный гепарин на нефракционированный.
3. Пациентки с антифосфолипидным синдромом и неплацентарными тромбозами в анамнезе (получавшие варфарин до беременности):
 - необходимо как можно раньше (до 6-й недели беременности) отменить варфарин;
 - назначать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (дозы указаны выше) в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты.

Следует отметить, что все пациентки, получающие лечение нефракционированным гепарином, должны с целью профилактики остеопороза регулярно принимать кальций (1500 мг в сутки) и витамин D (800 МЕ в сутки).

4. При неэффективности стандартной терапии в период следующей беременности рекомендуется применение иммуноглобулина внутривенно 0,4 г/кг в течение 5 суток каждый месяц беременности.

Рекомендации по динамическому наблюдению во время беременности

В начале беременности рекомендуется:

- эхокардиография для исключения образования вегетаций на клапанах или других поражений клапанного аппарата;
- общий анализ мочи, определение суточной протеинурии;
- определение клиренса креатинина;
- биохимический анализ крови (содержание в крови общего белка, белковых фракций, билирубина, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз, содержание железа).

В процессе беременности:

- общий анализ крови с определением тромбоцитов каждую неделю в течение первых 3-х недель от начала лечения гепарином, затем 1 раз в месяц;
- обучение самостоятельному выявлению признаков тромбоза;
- измерение веса, артериального давления, белка в моче (для ранней диагностики преэклампсии и HELLP-синдрома);
- ультразвуковое исследование плода (каждые 4–6 недель, начиная с 18–20 недели беременности) для оценки роста плода;
- число сердечных сокращений плода, начиная с 32–34-й недели гестации.

Лечение тромбоцитопении при антифосфолипидном синдроме

Обычно при падении числа тромбоцитов до величины 50 000/мкл специальных лечебных мероприятий не проводят. При падении количества тромбоцитов до величины ниже 50 000/мкл окончательно и детально терапевтическая тактика не разработана. Рекомендуются следующие мероприятия:

- применение глюкокортикостероидных препаратов в высоких дозах — 1–1,5 мг/кг/сут;
- внутривенное введение иммуноглобулина;
- при абсолютной неэффективности указанных мероприятий и прогрессировании тромбоцитопении ставится вопрос о спленэктомии, после которой количество тромбоцитов стойко нормализуется.

Периоперационное ведение больных с антифосфолипидным синдромом

Общепринятых рекомендаций по ведению больных с антифосфолипидным синдромом в до- и послеоперационном периоде нет.

Риск развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных с антифосфолипидным синдромом возрастает в пред- и послеоперационном периодах в связи с:

- отменой варфарина перед операцией;
- повреждением стенок сосудов во время операции, особенно при операциях на сосудах;
- развитием катастрофического антифосфолипидного синдрома (иногда его развитие провоцирует сама операция).

Однако в ряде случаев возможно *развитие тяжелых кровотечений* во время операции или после нее в связи с:

- неадекватной гипокоагуляционной терапией;
- тромбоцитопенией;
- синтезом антител к протромбину в высоких титрах;
- повреждением сосудов в ходе операции, особенно обширной и длительной.

В предоперационном периоде при предстоящей ургентной операции необходимо срочно сделать анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, определить АЧТВ, МНО. Перед началом ургентной операции необходимо перелить свежезамороженную плазму (она содержит все факторы свертывания, а также витамин K, дефицит которого наблюдается при лечении варфарином).

Во время операции необходимо попытаться свести к минимуму манипуляции на сосудах. Стараться после операции (конечно, при отсутствии кровотечений) возобновить антикоагулянтную терапию низкомолекулярным или нефракционированным гепарином.

Е. Л. Насонов (2004) приводит **рекомендации по антитромботической терапии** для предотвращения венозного тромбоза у больных в группе высокого риска (к такой группе относятся больные с антифосфолипидным синдромом) при общехирургических операциях:

- *нефракционированный гепарин* по 5000 ЕД каждые 8–12 часов, начать за 1–2 часа до операции или
- *низкомолекулярный гепарин* — эноксапарин 30 мг через 12 часов, начать после завершения опе-

рации, или 40 мг через 24 часа, начать за 1–2 часа до операции.

Прогноз при антифосфолипидном синдроме

Прогноз при антифосфолипидном синдроме остается серьезным и зависит, в первую очередь, от риска тромбозов сосудов в целом и от риска и частоты их рецидивирования.

В Российском национальном руководстве «Ревматология» (2008) указывается, что в общей популяции пациентов с системной красной волчанкой частота тромбозов колеблется от 7 до 12 %, а частота летальных исходов, связанных с тромбозом, достигает 27 %.

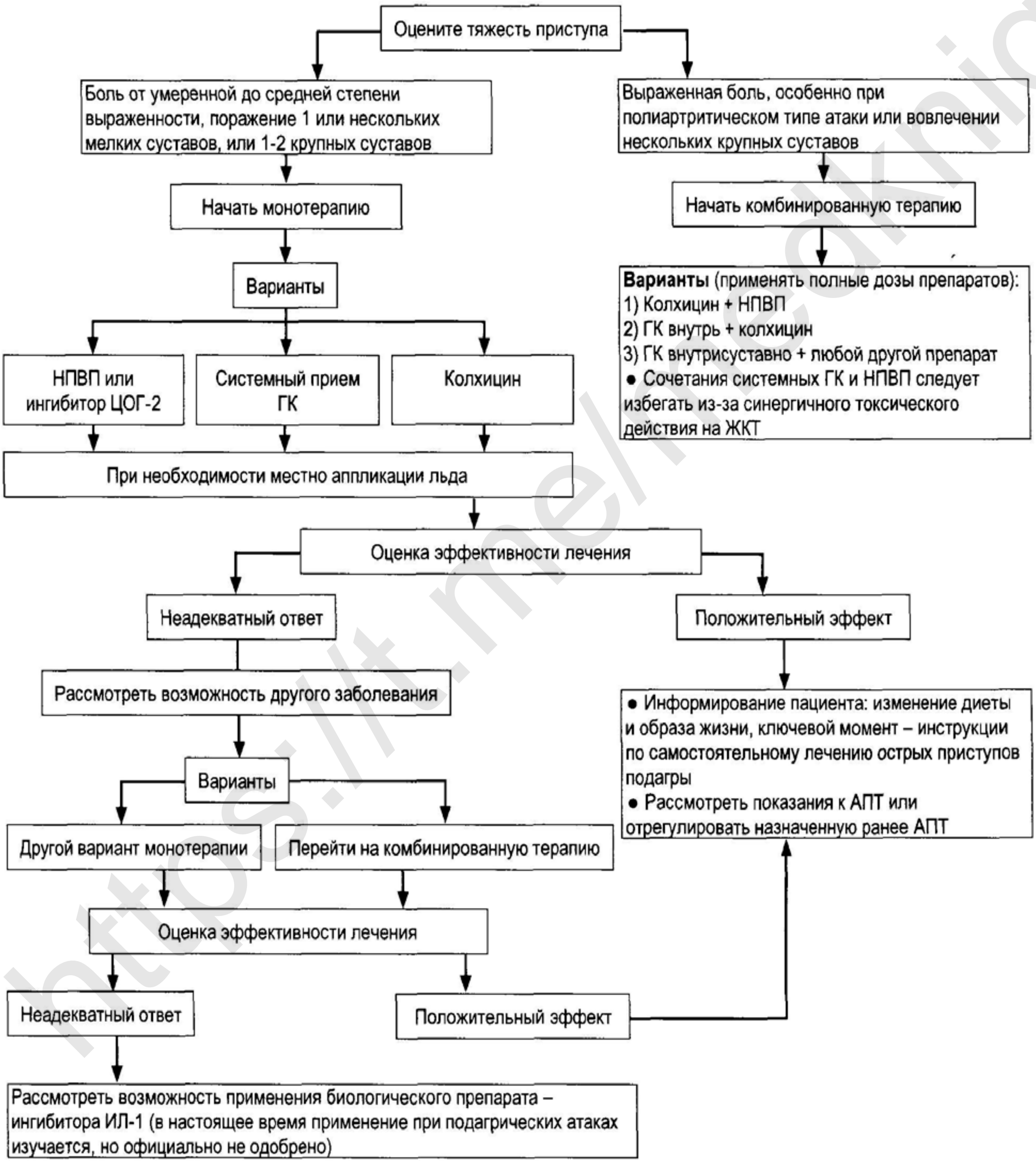
В первые 5 лет заболевания СКВ основной причиной смерти является инфекция, а в последующие 5 лет — тромбозы. Прогноз у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом значительно хуже, чем без антифосфолипидного синдрома.

Частота рецидивирования тромбозов при антифосфолипидном синдроме без антикоагулянтной терапии очень велика — 55 %, на фоне антикоагулянтной терапии — 9 %. У 1/3 больных с антифосфолипидным синдромом развиваются тяжелые поражения внутренних органов, могущие привести к смерти. Летальность при катастрофическом антифосфолипидном синдроме может достигать 46 %.

https://t.me/medknigi

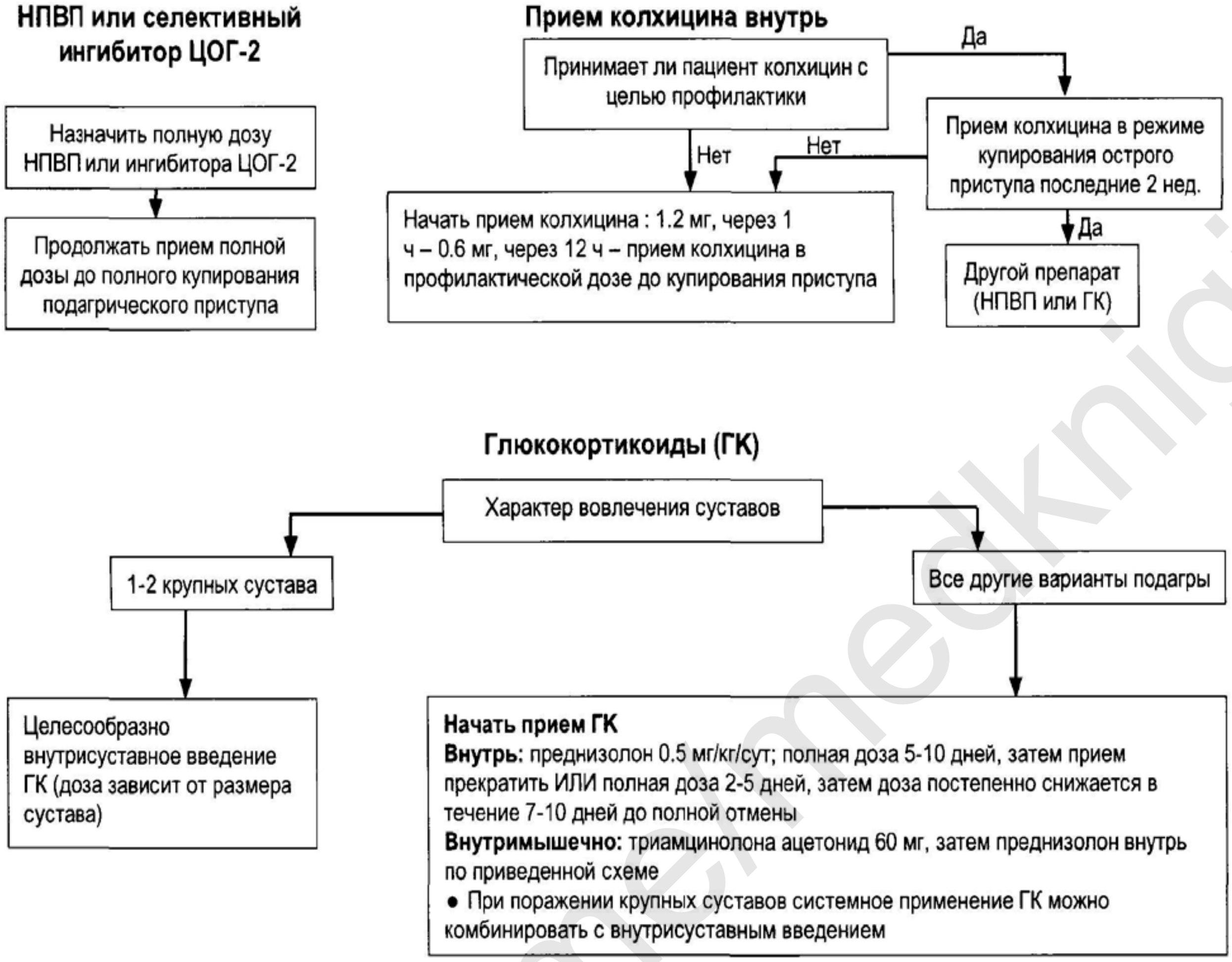
Общие принципы:

- Приступ острого подагрического артрита должен лечиться с помощью фармакотерапии
- Для достижения оптимального эффекта применение лекарственных средств должно начинаться в течение 24 ч от начала приступа подагры
- Во время острой подагрической атаки нельзя прекращать прием препаратов, снижающих содержание мочевой кислоты в крови (антиподагрическая терапия, АПТ)
- Оценка эффективности лечения: неадекватным ответом считается улучшение состояния по шкале боли менее чем на 20% в течение 24 ч и менее чем на 50% через 24 ч и более



Приложение 1. Алгоритм купирования острого приступа подагры (ACR, 2012).

https://t.me/medknigi



Приложение 2. Применение отдельных групп лекарственных средств при остром приступе подагры (ACR, 2012).

https://t.me/medknigi

Предметный указатель

А
абатацепт 1115
абсорбциометрия рентгеновская 1311
адалимумаб
- при анкилозирующем спондилите 1379
- при псориатическом артрите 1403
- при ревматоидном артрите 1112
- при рецидивирующем полихондрите 1499
адгелон 1242
аденозинтрифосфат натрия
- при ревматической лихорадке 1020
азатиоприн
- при болезни Бехчета 1475
- при дерматомиозите 1541
- при реактивном артрите 1197
- при ревматоидном артрите 1074
- при рецидивирующем полихондрите 1498
- при системных васкулитах 1448
- при СКВ 1512
- при склеродермии 1555
- при ревматической лихорадке 1017
азитромицин
- при хламидийной инфекции 1185
акласта
- при остеопорозе 1341
актемра см. тоцилизумаб
актовегин
- при склеродермии 1563
актонел
- при остеопорозе 1341
алендроновая кислота 1338
алломарон
- при подагре 1285
аллопуринол
- при подагре 1280
алпростадил
- при склеродермии 1559
алпростан
- при системных васкулитах 1454
альфакальцидол 1329
амиксин
- при хламидийной инфекции 1189
амилоидоз почек
- при ревматоидном артрите 1153
5-аминосалициловая кислота 1084
аминохинолиновые препараты
- при дерматомиозите 1540
- при ревматической лихорадке 1020
- при ревматоидном артрите 1088
- при СКВ 1515
- при склеродермии 1555
амитриптилин
- при фибромиалгии 1492
анаболические стероиды
- при остеопорозе 1346
анакинра
- при анкилозирующем спондилите 1381
- при ревматоидном артрите 1125
аналгетики центральные
- при остеоартрите 1236
аналгетическая нефропатия 1054
ангиопротекторы
- при склеродермии 1562
андрогены
- при остеопорозе 1346
анкилозирующий спондилит 1364
- рекомендации ASAS/EULAR 1383
анкрод
- при антифосфолипидном синдроме 1608
антагонисты кальция
- при склеродермии 1556
антиагреганты
- при антифосфолипидном синдроме 1597
- при геморрагическом васкулите 1455
- при системных васкулитах 1449
- при склеродермии 1561
антиген HLA-B27 1170
антикоагулянты
- при антифосфолипидном синдроме 1606
антинейтрофильные цитоплазматические антитела 1425
антинуклеолярные антитела 1546
антиподагрические средства 1278
антисинтетазный синдром 1536
антитела
- антинейтрофильные цитоплазматические 1425
- антинуклеолярные 1546
- к фактору некроза опухоли 1105
- миозитассоциированные 1533
- при дерматомиозите 1534
антифосфолипидный синдром 1593
- катастрофический 1604
антуран
- при подагре 1283
АНЦА 1425
аортоартериит неспецифический 1435, 1472
апранакс
- при ревматоидном артрите 1041
АПФ блокаторы
- при склеродермии 1557
арава см. лефлуномид
арготробан
- при антифосфолипидном синдроме 1610
аркоксиа
- при фибромиалгии 1490
аркоксия см. эторикоксиб
артериит
- височный 1433, 1470
- гигантоклеточный 1433, 1470
артра
- при остеоартрите 1253
артрит
- бактериальный септический 1201
- вирусный 1201
- гонококковый септический 1203
- лаймский 1205
- микрокристаллический 1300
- недифференцированный 1169
- псориатический 1385
- реактивный 1170
- ревматоидный 1026
артро-актив
- при остеоартрите 1238
артрозилен
- при анкилозирующем спондилите 1372
артропатия
- гидроксиапатитная 1304
- оксалаткальциевая 1306
- пирофосфатная 1300
артрофоон
- при остеоартрите 1243
аспирин
- при ревматоидном артрите 1039
- при системных васкулитах 1451
АТФ
- при дерматомиозите 1543
ауранофин
- при ревматоидном артрите 1082
афлутоп
- при остеоартрите 1255
ацеклофенак
- при ревматоидном артрите 1042
ацетаминофен
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при болезни Стилла 1417
ацетилсалициловая кислота
- при антифосфолипидном синдроме 1597
- при ревматоидном артрите 1039
- при системных васкулитах 1451
- при склеродермии 1561
ацетилцистеин [N-]
- при склеродермии 1563
аэртал
- при ревматоидном артрите 1042

Б
базисные противовоспалительные препараты 1065
- комбинированная терапия 1130
- при анкилозирующем спондилите 1375

https://t.me/medknigi

- при болезни Стилла 1418
- при псориатическом артрите 1395
- при реактивном артрите 1196
бактериальный септический артрит 1201
баланопостит 1192
бальнеотерапия
- при остеоартрите 1226
баротерапия локальная
- при остеоартрите 1225
белок Бенс-Джонса 1423
бенемид
- при подагре 1283
бензилпенициллин
- при ревматической лихорадке 1016
бензобромарон
- при подагре 1284
Бенс-Джонса белок 1423
беременность
- при антифосфолипидном синдроме 1610
бетаметазон
- при ревматоидном артрите 1059
Бехчета болезнь 1436, 1474
бивалос 1347
бимофит
- при ревматоидном артрите 1147
бисфосфонаты
- при анкилозирующем спондилите 1376
- при остеопорозе 1336
бишофит
- при остеоартрите 1225
блемарен
- при подагре 1285
бозентан
- при склеродермии 1560
болезнь
- Бехчета 1436, 1474
-- рекомендации EULAR 1476
- Виниватрера-Бюргера 1439, 1473
- Кавасаки 1431, 1469
- Рейтера 1174
- Такаясу 1435, 1472
- Хортона 1433, 1470
болезнь-модифицирующие препараты 1065
бонвива 1340
бондронат 1340
бонефос 1338
бор 1328
бора-бора
- при остеоартрите 1258
боррелиоз 1205
ботокс
- при фибромиалгии 1493
Бушара узелки 1216

В

вазапростан
- при склеродермии 1559
- при системных васкулитах 1454
вальвулит ревматический, эхокардиографические признаки 1019
ванны
- йодобромные 1227
- скипидарные белые 1226
варфарин
- при антифосфолипидном синдроме 1599
васкулит
- геморрагический 1421, 1454
- гиперсенситивный 1423
- криоглобулинемический эссенциальный 1423, 1459
васкулиты системные 1420
Вегенера гранулематоз 1426, 1463
венлафаксин
- при фибромиалгии 1492
визуально-аналоговая шкала 1367
Винивартера-Бюргера болезнь 1439, 1473
вирусный артрит 1201
вискосил
- при остеоартрите 1242
височный артериит 1433, 1470
витамин D
- передозировка 1331
- потребность суточная 1320
- препараты 1328
виферон
- при хламидийной инфекции 1188
внутривенный иммуноглобулин
- при дерматомиозите 1542
- при СКВ 1513
- при склеродермии 1556
вобэнзим
- при ревматоидном артрите 1139
волчанка системная красная 1501
волчаночный гломерулонефрит 1521
вторичная профилактика ревматизма 1024

Г

габапентин
- при фибромиалгии 1491
Гебердена узелки 1216
геморрагический васкулит 1421, 1454
гемосорбция
- при реактивном артрите 1197
- при ревматоидном артрите 1147
- при СКВ 1520
гепарин
- нефракционированный 1452
- низкомолекулярный 1453
- при антифосфолипидном синдроме 1603
- при геморрагическом васкулите 1455
- при системных васкулитах 1452
гепатита B вирус
- при узелковом полиартериите 1468
гиалуроновая кислота 1240
- внутрисуставное введение
-- при остеоартрите 1240
гигантоклеточный артериит 1433, 1470
гидрокортизона ацетат
- при псориатическом артрите 1395
- при ревматоидном артрите 1142
гидроксиапатитная артропатия 1304
гидроксипролин
- суточная экскреция с мочой 1315
гидроксихлорохин
- при антифосфолипидном синдроме 1598
- при ревматоидном артрите 1088
гиперсенситивный васкулит 1423
гломерулонефрит
- волчаночный 1521
- при геморрагическом васкулите 1458
глюкозамин 1248
- при остеоартрите 1249
глюкокортикоидный остеопороз 1357
глюкокортикоиды
- внутрисуставное введение 1140
-- при остеоартрите 1239
- малыми дозами лечение 1061
- механизм действия 1058, 1507
- побочные эффекты 1060
- при анкилозирующем спондилите 1374
- при антифосфолипидном синдроме 1607
- при болезни Бехчета 1475
- при болезни Стилла 1418
- при болезни Шегрена 1579
- при геморрагическом васкулите 1456
- при дерматомиозите 1538
- при остром приступе подагры 1274
- при псориатическом артрите 1393
- при реактивном артрите 1195
- при ревматической лихорадке 1018
- при ревматической полимиалгии 1485
- при ревматоидном артрите 1058
- при рецидивирующем полихондрите 1498
- при системных васкулитах 1442
- при СКВ 1507
- при склеродермии 1553
- при смешанном заболевании соединительной ткани 1588
- пульс-терапия 1064
- средними дозами лечение 1063
- эквивалентность доз 1060
голимумаб
- при псориатическом артрите 1404
гонартроз ЛФК 1222
- рекомендации EULAR 1262
гонококковый септический артрит 1203
гранулематоз Вегенера 1426, 1463
грязелечение
- при остеоартрите 1224

Д

дапсон
- при рецидивирующем полихондрите 1499
дауцифон
- при склеродермии 1552
ДВС-синдром
- при антифосфолипидном синдроме 1610

https://t.me/medknigi

дексаметазон
- при ревматоидном артрите 1059
декскетопрофен
- при реактивном артрите 1194
деносумаб 1344
денситометрия костная 1311
депо-медрол
- при псориатическом артрите 1395
- при ревматоидном артрите 1059
дерматомиозит 1532
дефибротид
- при антифосфолипидном синдроме 1608
диадинамические токи Бернара
- при остеоартрите 1224
диацереин
- при остеоартрите 1257
дигидротахистерол 1328
дизентерийная инфекция 1179
диклоберл
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при болезни Стилла 1417
диклоран
- при анкилозирующем спондилите 1373
диклофенак
- при остром приступе подагры 1273
- при реактивном артрите 1194
- при ревматоидном артрите 1041
- при фибромиалгии 1490
димексид
- при остеоартрите 1239
- при остром приступе подагры 1275
- при реактивном артрите 1194
- при ревматоидном артрите 1144
- при склеродермии 1552
дипиридамол
- при системных васкулитах 1451
- при склеродермии 1561
дипроспан
- при остеоартрите 1238
- при реактивном артрите 1194
- при ревматоидном артрите 1141
диуретики тиазидные
- при остеопорозе 1350
добезилат
- при склеродермии 1562
доказательности уровни 1220
доксициклин
- при хламидийной инфекции 1185
дона
- при остеоартрите 1248
дротрекогин альфа
- при антифосфолипидном синдроме 1609
дулоксетин
- при фибромиалгии 1492

З

залдиар
- при остеоартрите 1237
заместительная гормональная терапия
- при остеопорозе 1331
зинаксин
- при остеоартрите 1259
золота препараты
- при реактивном артрите 1197
- при ревматоидном артрите 1078
зомета
- при остеопорозе 1341

И

ибандроновая кислота 1339
ибупрофен
- при анкилозирующем спондилите 1372
- при ревматоидном артрите 1040
иглотерапия
- при ревматоидном артрите 1147
идиопатический остеопороз 1308
иерсиниозная инфекция 1179
илопрост
- при склеродермии 1559
иммуноглобулин внутривенный
- при болезни Стилла 1418
- при системных васкулитах 1449
ингибиторы фактора некроза опухоли
- при ревматоидном артрите 1105
индекс BASDAI 1367
индекс массы тела 1218
индометацин
- при анкилозирующем спондилите 1372
- при остром приступе подагры 1273
- при ревматоидном артрите 1039
индуктотермия
- при остеоартрите 1223
интерлейкин-1 1124
интерлейкин-15 1128
интерлейкин-6 1125
интерферон 1128
- при болезни Бехчета 1476
- при хламидийной инфекции 1188
интерферона индукторы
- при хламидийной инфекции 1189
интраглобин
- при системных васкулитах 1449
инфликсимаб
- методика лечения 1108
- механизм действия 1107
- побочные реакции 1108, 1109
- при анкилозирующем спондилите 1378
- при болезни Бехчета 1476
- при болезни Шегрена 1580
- при псориатическом артрите 1401
- при реактивном артрите 1197
- при ревматоидном артрите 1107
- при рецидивирующем полихондрите 1499
- формы выпуска 1108
йодобромные ванны
- при подагре 1288
иприфлавон
- при остеопорозе 1349

К

Кавасаки болезнь 1431, 1469
кальций
- потребность суточная 1320
- препараты 1323
кальцитонин
- при остеопорозе 1342
- при остром приступе подагры 1275
кальцитриол 1329
кальция антагонисты
- при склеродермии 1556
кампилобактерная инфекция 1180
капсин
- при остеоартрите 1238
капсицин
- при остеоартрите 1238
карбамазепин
- при фибромиалгии 1492
кардиоваскулярный риск
- при ревматоидном артрите 1152
кардит ревматический, клинические проявления 1019
кармолис
- при остеоартрите 1239
- при ревматоидном артрите 1146
карнитин
- при дерматомиозите 1543
каскадная плазмофильтрация
- при ревматоидном артрите 1148
- при системных васкулитах 1454
катадалон
- при фибромиалгии 1491
катепсин К 1363
кеналог
- при псориатическом артрите 1395
- при ревматоидном артрите 1141
кератоконъюнктивит
- при болезни Шегрена 1582
кетазон
- при подагре 1284
кетансерин
- при склеродермии 1560
кетолиды
- при хламидийной инфекции 1188
кетонал ретард
- при ревматоидном артрите 1040
кетопрофен
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при болезни Стилла 1417
- при остром приступе подагры 1273
- при реактивном артрите 1194
- при ревматоидном артрите 1040
Киселя-Джонса критерии 1015
кларитромицин
- при хламидийной инфекции 1186
клексан
- при антифосфолипидном синдроме 1604
- при системных васкулитах 1453
клиндамицин
- при ревматической лихорадке 1017
клопидогрель
- при системных васкулитах 1451
кобамамид
- при ревматической лихорадке 1020
кокарбоксилаза
- при ревматической лихорадке 1020

https://t.me/medknigi

коксартроз
- ЛФК 1221
- рекомендации EULAR 1264
коксибы
- при ревматоидном артрите 1043
колхицин
- при болезни Бехчета 1475
- при геморрагическом васкулите 1457
- при дерматомиозите 1543
- при остром приступе подагры 1272
- при склеродермии 1552
компонент костный минеральный 1311
кризанол
- при ревматоидном артрите 1081
криоглобулинемический эссенциальный васкулит 1423, 1459
криотерапия локальная
- при ревматоидном артрите 1146
криоферез
- при ревматоидном артрите 1148
ксеростомия
- при болезни Шегрена 1582
ксерофтальмия
- при болезни Шегрена 1583
ксидифон
- при остеопорозе 1337
ксимела гатран
- при антифосфолипидном синдроме 1610
ксимидона электрофорез
- при склеродермии 1569
кушингоидный синдром 1060

Л
лазерная терапия
- при остеоартрите 1224
лазерное облучение крови
- при ревматоидном артрите 1148
лаймская болезнь 1205
лейковорин
- при передозировке метотрексата 1073
лефлуномид
- побочные эффекты 1100, 1101
- при псориатическом артрите 1399
- при ревматоидном артрите 1097
- при системных васкулитах 1447
Леша-Найхена синдром 1267
лидаза
- при склеродермии 1552
ликопид
- при хламидийной инфекции 1189
лимфоидная ткань, облучение
- при ревматоидном артрите 1148
лимфотропное введение 1187
лимфоцитоферез
- при ревматоидном артрите 1148
линкомицин
- при ревматической лихорадке 1017
липоевая кислота
- при ревматической лихорадке 1020
лихорадка ревматическая 1013
лозартан
- при подагре 1284
локальная терапия
- при ревматоидном артрите 1140
лорноксикам
- при ревматоидном артрите 1042
ЛФК
- при гонартрозе 1222
- при коксартрозе 1221

М
мабтера см ритуксимаб
магний 1326
магнитотерапия
- при остеоартрите 1224
магурлит
- при подагре 1285
мадекассол
- при склеродермии 1551
макролиды
- при хламидийной инфекции 1185
марганец 1327
медь 1327
мелоксикам
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при остром приступе подагры 1274
- при реактивном артрите 1194
- при ревматоидном артрите 1043
- при рецидивирующем полихондрите 1500
- при фибромиалгии 1490
метациклин
- при хламидийной инфекции 1185
метилпреднизолон
- при ревматоидном артрите 1059
- при СКВ 1508
метилпреднизолона ацетат
- при ревматоидном артрите 1142
метиндол-ретард
- при анкилозирующем спондилите 1372
метотрексат
- механизм действия 1067
- пневмонит 1071
- побочные эффекты 1069
- постдозовые реакции 1072
- при анкилозирующем спондилите 1376
- при болезни Бехчета 1475
- при дерматомиозите 1541
- при псориатическом артрите 1396
- при реактивном артрите 1196
- при ревматоидном артрите 1067, 1069
- при рецидивирующем полихондрите 1498
- при системных васкулитах 1446
- при СКВ 1513
- при склеродермии 1555
- фармакокинетика 1068
мефенамовая кислота
- при ревматоидном артрите 1040
миакальцик
- при остеопорозе 1343
мидекамицин
- при ревматической лихорадке 1017
мидокалм
-при анкилозирующем спондилите 1373
- при фибромиалгии 1491
микофенолата мофетил
- при дерматомиозите 1541
- при системных васкулитах 1448
- при СКВ 1512
микроволновая терапия
- при остеоартрите 1223
микрокристаллический артрит 1300
микроскопический полиангиит 1425, 1462
милдронат
- при ревматической лихорадке 1020
минеральная плотность костной ткани 1311
миноциклин
- при ревматоидном артрите 1103
миозит с внутриклеточными включениями 1535
миозитассоциированные антитела 1533
миокризин
- при ревматоидном артрите 1081
мовалис
- при анкилозирующем спондилите 1373
- см мелоксикам
модуляторы эстрогенных рецепторов
- при остеопорозе 1335
мукосат
- при остеоартрите 1247
мутилирующий артрит псориатический 1386

Н
набуметон
- при ревматоидном артрите 1043
надропарин
- при системных васкулитах 1453
напроксен
- при анкилозирующем спондилите 1372
- при ревматоидном артрите 1040
наружные средства
- при ревматоидном артрите 1145
недифференцированный артрит 1169
нейродикловит
- при реактивном артрите 1193
некроз сосочков почек 1054
неовир
- при хламидийной инфекции 1189
неспецифический аортоартериит 1435, 1472
нефрит уратный 1293
нефролитиаз уратный 1294
нефропатия
- аналгетическая 1054
- мочекислая острая 1292
- подагрическая 1291
- склеродермическая
--острая 1564
-- хроническая 1566

никотиновая кислота
- при склеродермии 1562
нимесулид
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при остром приступе подагры 1274
- при реактивном артрите 1193
- при ревматоидном артрите 1043
- при рецидивирующем полихондрите 1500
- при фибромиалгии 1490
нифлумовая кислота
- при ревматоидном артрите 1040
НПВП
- взаимодействие с лекарствами 1055
- влияние на
-- АД 1050
-- почки 1053
-- сердечно-сосудистую систему 1050
- гастропатия 1045
- гепатопатия 1049
- желудочная диспепсия 1047
- механизм действия 1036
- печени поражение 1049
- побочные действия 1044, 1056
- при анкилозирующем спондилите 1371
- при беременности 1054
- при болезни Бехчета 1476
- при болезни Стилла 1417
- при болезни Шегрена 1580
- при бронхиальной астме 1054
- при геморрагическом васкулите 1456
- при дерматомиозите 1542
- при остеоартрите 1233
- при остром приступе подагры 1273
- при псориатическом артрите 1392
- при реактивном артрите 1193
- при ревматической лихорадке 1017
- при ревматоидном артрите 1036, 1057
- при рецидивирующем полихондрите 1500
- при СКВ 1516
- при склеродермии 1556
- при смешанном заболевании соединительной ткани 1588
- при фибромиалгии 1489
- толстого кишечника поражение 1048
- энтеропатия 1047

О
облитерирующий тромбангиит 1439, 1473
облучение лимфоидной ткани
- при ревматоидном артрите 1148
оксалаткальциевая артропатия 1306
оксалурия первичная 1307
октагам
- при системных васкулитах 1449
омакор
- при ревматоидном артрите 1035
оргатеин
- при остеоартрите 1243
- при ревматоидном артрите 1143
оротат калия
- при ревматической лихорадке 1020
ортокин-терапия
- при остеоартрите 1260
ортопедические приспособления
- при остеоартрите 1219
осталон при остеопорозе 1338
остемакс
- при остеопорозе 1338
остенил
- при остеоартрите 1241
остеоартрит 1209
остеоартроз 1209
остеогенон
- при остеопорозе 1348
остеокальцин 1315
остеопороз 1308
- глюкокортикоидный 1357
- при ревматоидном артрите 1149
- у мужчин 1353
остеотаб
- при остеопорозе 1338
остеохин см. иприфлавон

П
памидроновая кислота 1339
паноксен
- при болезни Стилла 1417
паратгормон
- при остеопорозе 1345
парацетамол
- при остеоартрите 1232
пеницилламин [D-]
- при ревматоидном артрите 1090
- при склеродермии 1550
- при смешанном заболевании соединительной ткани 1589
пентаглобин при системных васкулитах 1449
пентоксифиллин
- при системных васкулитах 1451
- при склеродермии 1561
первичная профилактика ревматизма 1023
первичный остеопороз 1308
перекрестные формы системных заболеваний соединительной ткани 1590
пиаскледин
- при остеоартрите 1257
пилокарпин
- при болезни Шегрена 1582
пиридоксальфосфат
- при ревматической лихорадке 1020
пироксикам
- при анкилозирующем спондилите 1372
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при реактивном артрите 1194
- при ревматоидном артрите 1042
пирофосфатная артропатия 1300
- рекомендации EULAR 1303
плазмаферез
- при антифосфолипидном синдроме 1607
- при геморрагическом васкулите 1457
- при дерматомиозите 1543
- при подагре 1286
- при псориатическом артрите 1404
- при реактивном артрите 1197
- при ревматоидном артрите 1148
- при системных васкулитах 1454
- при СКВ 1518
- при склеродермии 1563
пневмонит метотрексатовый 1071
подагра 1267
- купирование острого приступа 1271
- рекомендации EULAR 1295
подагрическая нефропатия 1291
полиангиит микроскопический 1425, 1462
полиартериит узелковый 1429, 1467
полимиалгия ревматическая 1483
полимиозит 1532
полихондрит рецидивирующий 1495
почек сосочков некроз 1054
прамипексол
- при фибромиалгии 1493
прегабалин
- при фибромиалгии 1491
преднизолон
- при болезни Стилла 1417
- при ревматоидном артрите 1059
- при СКВ 1508
пробенецид
- при подагре 1283
проквазон
- при ревматоидном артрите 1042
проколлаген I типа 1315
простагландин [E1]
- при системных васкулитах 1453
- при склеродермии 1559
простатит хронический 1192
простациклин
- при антифосфолипидном синдроме 1608
- при склеродермии 1559
протеолитические ферменты
- внутрисуставное введение
-- при ревматоидном артрите 1143
профилактика ревматизма
- вторичная 1024
- первичная 1023
псориатический артрит 1385
- рекомендации EULAR 1408
псориатический спондилит 1386
пульс-терапия
- глюкокортикоидами 1064
- при системных васкулитах 1443
- при СКВ 1510
-- классическая пульс-терапия метилпреднизолоном 1517
-- комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом 1518
-- программная пульс-терапия метилпреднизолоном 1517
пурпура Шенлейна-Геноха 1421, 1454

https://t.me/medknigi

Р
радоновые ванны
- при подагре 1288
разгрузка суставов 1218
ралоксифен
- при остеопорозе 1336
ранний ревматоидный артрит 1030
расбуриказа
- при подагре 1281
реактивный артрит 1170
реаферон
- при хламидийной инфекции 1188
ревматизм 1013
ревматическая полимиалгия 1483
ревматоидный артрит 1026
- дифференцированная терапия 1157
- кардиоваскулярный риск 1152
- классификация 1031
- ранний 1159
-- рекомендации EULAR 1164
- рекомендации EULAR 1136
- рефрактерный 1158
- хламидийная инфекция 1166
ревматоидный фактор 1028
Рейтера болезнь и синдром 1174
ремикейд см. инфликсимаб
ренгазил
- при ревматоидном артрите 1041
реопирин
- при анкилозирующем спондилите 1373
реополиглюкин
- при склеродермии 1561
ретаболил
- при дерматомиозите 1543
рецидивирующий полихондрит 1495
рибоксин
- при дерматомиозите 1543
- при ревматической лихорадке 1020
ридостин
- при хламидийной инфекции 1189
ризедронат
- при остеопорозе 1340
рилонацепт
- при ревматоидном артрите 1125
ритуксимаб
- механизмы действия 1118
- побочные эффекты 1121
- при анкилозирующем спондилите 1380
- при антифосфолипидном синдроме 1609
- при болезни Шегрена 1580
- при геморрагическом васкулите 1457
- при дерматомиозите 1542
- при ревматоидном артрите 1118
- при рецидивирующем полихондрите 1499
- при системных васкулитах 1450
- при СКВ 1514
- при эссенциальном криоглобулинемическом васкулите 1461
- противопоказания 1122
ровамицин см спирамицин
роксикам
- при ревматоидном артрите 1042
рокситромицин
- при ревматической лихорадке 1017
ронидаза
- при склеродермии 1552
рофекоксиб
- при анкилозирующем спондилите 1373

С
салазопиридазин
- при ревматоидном артрите 1083
сенильный остеопороз 1308
сероводородные ванны
- при подагре 1288
серонегативные спондилоартриты 1364
сертралин
- при фибромиалгии 1492
силденафил
- при склеродермии 1561
синдром
- CREST 1568
- PASTOPEMMKOUPA 1386
- антисинтетазный 1536
- антифосфолипидный 1593
- Леша-Найхена 1267
- Рейтера 1174
- Стилла 1413
- Фелти 1166
- Чарджа-Стросса 1428, 1466
- Шегрена 1573
синовэктомия лекарственная 1144
синусоидальные модулированные токи
- при остеоартрите 1224
сирдалуд
- при анкилозирующем спондилите 1374
системная красная волчанка 1501
системная склеродермия 1545
системные васкулиты 1420
- с поражением крупных сосудов
-- рекомендации EULAR 1477
- с поражением мелких и средних сосудов
-- рекомендации EULAR 1479
ситаксетан
- при склеродермии 1560
СКВ 1501
- рекомендации EULAR 1530
склеродермия
- без склеродермии 1547
- рекомендации EULAR 1571
- системная 1545
слезы искусственные
- при болезни Шегрена 1583
смешанное заболевание соединительной ткани 1585
солу-медрол
- при ревматоидном артрите 1059
соматостатин
- внутрисуставное введение
-- при ревматоидном артрите 1141
спирамицин
- при ревматической лихорадке 1017
- при хламидийной инфекции 1186
спондилит
- анкилозирующий идиопатический 1364
- при болезни Рейтера 1181
- псориатический 1386
спондилоартриты серонегативные 1364
Стилла синдром 1413
стопартроз
- при остеоартрите 1250
стрептококковая инфекция 1015
стронция ранелат
- при остеопорозе 1347
структум
- при остеоартрите 1247
сулиндак
- при ревматоидном артрите 1040
сулодексид
- при антифосфолипидном синдроме 1608
сульфасалазин
- при анкилозирующем спондилите 1375
- при геморрагическом васкулите 1457
- при псориатическом артрите 1397
- при реактивном артрите 1196
- при ревматоидном артрите 1083
сургам
- при ревматоидном артрите 1041

Т
Такаясу болезнь 1435, 1472
тамоксифен 1336
танезумаб
- при остеоартрите 1237
тауредон
- при ревматоидном артрите 1079
телитромицин
- при хламидийной инфекции 1188
теноксикам
- при ревматоидном артрите 1042
терафлекс
- при остеоартрите 1253
терипаратид
- при остеопорозе 1345
тест Ширмера 1575
тетрациклины
- при хламидийной инфекции 1184
тиазидные диуретики
- при остеопорозе 1350
тизанидин
- при фибромиалгии 1493
тиклопидин
- при системных васкулитах 1451
тилудроновая кислота 1339
тимодепрессин
- при ревматоидном артрите 1097
тиопуринол
- при подагре 1281
толперизон
- при анкилозирующем спондилите 1373

- при фибромиалгии 1491
толфенамовая кислота
- при ревматоидном артрите 1040
тоцилизумаб
- при ревматоидном артрите 1126
трамадол
- при остеоартрите 1237
- при псориатическом артрите 1393
- при фибромиалгии 1490
триамцинолон
- при остеоартрите 1238
- при ревматоидном артрите 1059
тромбангиит облитерирующий 1439, 1473
тромбейт
- при антифосфолипидном синдроме 1609
тромбозы
- при антифосфолипидном синдроме 1602
тромболитики
- при антифосфолипидном синдроме 1608
тромбоцитопения
- при антифосфолипидном синдроме 1612

У

увеит
- при болезни Рейтера 1199
узелки
- Бушара 1216
- Гебердена 1216
узелковый полиартериит 1429, 1467
ультразвуковая терапия при остеоартрите 1223
ультрафонофорез
- при остеоартрите 1224
унитиол
- при склеродермии 1553
уратный нефрит 1293
уратный нефролитиаз 1294
уретрит 1192
урикодепрессивные средства 1280
урикозурические средства 1283
уродан
- при подагре 1284

Ф

фактор некроза опухоли 1105
фастуртек см. расбуриказа
фебуксостат
- при подагре 1282
Фелти синдром 1166
фенбуфен
- при ревматоидном артрите 1041
фенилбутазон
- при остром приступе подагры 1274
феноксиметилпенициллин
- при ревматической лихорадке 1016
фенопрофен
- при ревматоидном артрите 1041
фенофибрат
- при подагре 1284
ферментативные препараты
- при склеродермии 1552
фибромиалгия 1487
- рекомендации EULAR 1494
флогэнзим
- при ревматоидном артрите 1139
флостерон
- при ревматоидном артрите 1141
флуоксетин
- при фибромиалгии 1492
флупиртин
- при анкилозирующем спондилите 1374
флупроквазон
- при ревматоидном артрите 1042
флурбипрофен
- при ревматоидном артрите 1040
флуфенамовая кислота
- при ревматоидном артрите 1040
фолинат кальция 1073
фондапаринукс
- при антифосфолипидном синдроме 1610
фосаванс
- при остеопорозе 1339
фосамакс
- при остеопорозе 1338
фосфаден
- при дерматомиозите 1543
- при ревматической лихорадке 1020
фосфодиэстеразы типа 5 ингибиторы
- при склеродермии 1560
фотохимиотерапия экстракорпоральная 1198
фрагмин
- при антифосфолипидном синдроме 1604
- при системных васкулитах 1453
фраксипарин
- при антифосфолипидном синдроме 1604
фромилид см. кларитромицин
фтора соли
- при остеопорозе 1347
фторхинолоны
- при хламидийной инфекции 1187

X

хипурик
- при подагре 1284
хламидийная инфекция 1177
- лечение 1183
- при реактивных артритах 1171
хлорамбуцил
- при болезни Бехчета 1475
- при ревматоидном артрите 1077
хлорохин
- при ревматоидном артрите 1088
холекальциферол 1328, 1330
хондро
- при остеоартрите 1255
хондроитина сульфат 1244
- при остеоартрите 1246
Хортона болезнь 1433, 1470
хумира см. адалимумаб

Ц

цевимелин
- при болезни Шегрена 1582
целебрекс см целекоксиб
целекоксиб
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при остром приступе подагры 1274
- при реактивном артрите 1193
- при ревматоидном артрите 1043
- при рецидивирующем полихондрите 1500
- при фибромиалгии 1490
целестон см. бетаметазон
цертолизумаб пэгол
- при ревматоидном артрите 1114
цефалоспорины
- при ревматической лихорадке 1017
циклобензаприн
- при фибромиалгии 1491
циклооксигеназа 1017, 1036
циклоспорин
- побочные эффекты 1094, 1095
- при болезни Бехчета 1475
- при дерматомиозите 1541
- при псориатическом артрите 1397
- при ревматоидном артрите 1092
- при системных васкулитах 1448
- при склеродермии 1555
циклоферон
- при остеоартрите 1243
- при ревматоидном артрите 1129
- при хламидийной инфекции 1189
циклофосфамид
- побочные эффекты 1077
- при антифосфолипидном синдроме 1607
- при болезни Бехчета 1475
- при дерматомиозите 1541
- при ревматоидном артрите 1076
- при рецидивирующем полихондрите 1498
- при системных васкулитах 1445
- при СКВ 1511
- при склеродермии 1554
цинк 1327
циталопрам
- при фибромиалгии 1492
- при фибромиалгии 1492
цитостатики
- внутрисуставное введение
-- при ревматоидном артрите 1142
- при болезни Бехчета 1475
- при геморрагическом васкулите 1456
- при дерматомиозите 1540
- при рецидивирующем полихондрите 1498
- при системных васкулитах 1444
- при СКВ 1510
- при склеродермии 1554
- при смешанном заболевании соединительной ткани 1588
цитруллинированный полипептид 1028

https://t.me/medknigi

Ч
Чарджа-Стросса синдром 1428, 1466

Ш
Шегрена синдром 1573
Шенлейна-Геноха пурпура 1421, 1454
Ширмера тест 1575
шкала
- ECLAM 1505
- визуально-аналоговая 1367

Э
эквивалентность доз глюкокортикоидов 1060
экстракорпоральная терапия
- при ревматоидном артрите 1147
электроаналгезия чрескожная
- при ревматоидном артрите 1147
электрофорез
- при остеоартрите 1224
эмоксипин
- при склеродермии 1562
энбрел см этанерцепт
эндобулин
- при системных васкулитах 1449
эндотелиновые рецепторы
- антагонисты
-- при склеродермии 1560
энзимотерапия системная
- при остеоартрите 1260
- при реактивном артрите 1190
- при ревматоидном артрите 1137
энтезиты 1387
эргокальциферол 1330
эритромицин
- при ревматической лихорадке 1016
эскалационная терапия
- при системных васкулитах 1442
эстрогены
- при остеопорозе 1331
этамид
- при подагре 1284
этанерцепт
- при анкилозирующем спондилите 1379
- при псориатическом артрите 1404
- при ревматоидном артрите 1114
- при рецидивирующем полихондрите 1499
этидроновая кислота 1337
этодолак
- при ревматоидном артрите 1040
- при ревматоидном артрите 1043
эторикоксиб
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при ревматоидном артрите 1043

Ю
ювенильный остеопороз 1308

https://t.me/medknigi

Лечение острой ревматической лихорадки	1013	66
Лечение ревматоидного артрита	1026	67
Лечение реактивных артритов	1170	68
Лечение артритов, связанных с инфекцией	1201	69
Лечение артрита при лаймской болезни	1205	70
Лечение остеоартрита (остеоартроза)	1209	71
Лечение подагры	1267	72
Лечение микрокристаллических артритов	1300	73
Лечение остеопороза	1308	74
Лечение идиопатического анкилозирующего спондилита	1364	75
Лечение псориатического артрита	1385	76
Лечение синдрома Стилла у взрослых	1413	77
Лечение системных васкулитов	1420	78
Лечение ревматической полимиалгии	1483	79
Лечение синдрома фибромиалгии	1487	80
Лечение рецидивирующего полихондрита	1495	81
Лечение системной красной волчанки	1501	82
Лечение дерматомиозита / полимиозита	1532	83
Лечение системной склеродермии	1545	84
Лечение синдрома Шегрена	1573	85
Лечение смешанного заболевания соединительной ткани	1585	86
Лечение перекрестных форм системных заболеваний соединительной ткани	1590	87
Лечение антифосфолипидного синдрома	1593	88
Приложение	1614	
Предметный указатель	1616	

https://t.me/medknigi

*

https://t.me/medknigi

ISBN 978-5-89677-159-3

9 785896 771593

https://t.me/medknigi

Производственно-практическое издание

Окороков Александр Николаевич

РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Т. 4. Лечение ревматических болезней

Редакторы: *Ф. И. Плешков, Н. П. Базеко*
Оформление обложки: *И. В. Курильчик*

Подписано в печать 10.01.2013.
Формат 84×108/16. Печать офсетная.Бумага офсетная.
Усл.-печ. л. 70,56. Уч.-изд. л. 52,96
Тираж 1 500 экз. Заказ 109.

ООО «Медицинская литература».
129515, г. Москва, ул. Цандера, д. 12

При участии издателя Ф. И. Плешкова.
Лицензия № 02330/0494461 от 08.04.2009.
Ул. Кирова 1-3, 210001, г. Витебск.

Республиканское унитарное предприятие
«Издательство «Белорусский Дом печати»
ЛП № 02330/0494179 от 03.04.2009.
Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск.

Таблица 74.4. Разновидности костной денситометрии

Вид денситометрии	Источник излучения	Точность измерения	Участки измерения МПКТ
Двухэнергетическая Rtg-абсорбциометрия («золотой стандарт»)	Rtg-трубка (пучки высокой и низкой энергии)	1%	Любой + программа «все тело»
Количественная компьютерная томография	Rtg-трубка	5-7%	Любой. Отдельно измеряет трабекулярную и губчатую кость
Ультразвуковая денситометрия	УЗ-генератор	3-4%	Большеберцовая кость (кортикальная), пятка (трабекулярная), надколенник, дистальные метафизы проксимальных фаланг кистей
Монофотонная абсорбциометрия	Йод125 (моноэнергетический пучок)	2-4%	Средняя часть луча (кортикальная кость), дистальная часть луча (75% - кортикальная кость, 25% - трабекулярная кость), большеберцовая кость (кортикальная)
Двухфотонная абсорбциометрия	Гадолиний153 (радиационный пучок из двух дискретных фотонных излучений)	3-6%	Любой + программа «все тело»
Моноэнергетическая Rtg-абсосрбциометрия	Rtg-трубка 40 кВ	2%	Средняя и дистальная часть луча

- мужчины в возрасте 70 лет и старше;
- взрослые с переломами при минимальной травме в анамнезе;
- взрослые с заболеваниями или состояниями, приводящими к снижению костной массы, особенно женщины старше 45 лет и мужчины старше 60 лет;
- взрослые, принимающие препараты, снижающие костную массу;
- мониторинг эффективности лечения остеопороза.

Характеристика методов костной денситометрии представлена в **табл. 74.4**.

Наиболее адекватным способом оценки минеральной плотности костной ткани является использование Т- и Z-критериев.

- *Т-критерий* представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя пика костной массы лиц 20-летнего возраста. Т-критерий уменьшается параллельно с постепенным снижением костной массы при увеличении возраста.
- *Z-критерий* представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста.
- В клинической практике при постановке диагноза и назначении лечения необходимо оценивать Т-критерий (**табл. 74.5**), а для прогноза риска переломов и оценки эффективности лечения Z-критерий

Следует подчеркнуть, что наиболее ранним и точным методом диагностики остеопороза, оценки риска переломов и снижения минеральной плотности костной ткани является двойная рентгеновская денситометрия (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) поясничного

Таблица 74.5. Интерпретация величины Т-критерия по данным денситометрии (уровень доказательности А)

Т-критерий	Диагноз	Риск переломов
+2,5 до – 1	норма	Уровень 1: низкий
- 1,0 до – 2,5	остеопения	Уровень 2: умеренный
- 2,5 или <	остеопороз	Уровень 3: высокий
- 2,5 или < с переломами	тяжелый остеопороз	Уровень 4: очень высокий

отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей.

Ультразвуковая костная денситометрия, основанная на измерении скорости распространения ультразвуковой волны по поверхности кости, а также измерении рассеивания волны в кости, отражает эластичность, плотность и жесткость костной ткани. Принято считать, что костная ультразвуковая денситометрия является лишь скрининговым методом для выявления групп риска в отношении остеопороза и не рекомендуется для постановки диагноза остеопороза и суждения об эффективности того или другого метода лечения остеопороза.

Существует мнение, что при костной ультразвуковой денситометрии значение Т-критерия, разграничивающее остеопению и остеопороз, составляет −3,2 (А. С. Рахманов, 1998; Guglielmi G., Scheider P., Duboeuf F., 1997; Johnell O., Guillberg B., 1992).

Рентгенография костей

Распространенным методом диагностики остеопороза является рентгенография костей. Однако следует отметить, что метод рентгенографический информативен только при потере костной массы более 20−30 % (Woolt, 1998), поэтому, естественно, не является методом ранней диагностики. Рентгенологическими признаками остеопороза являются (Л. Я. Рожинская, 1996):

- крупнопетлистый рисунок кости;
- расширение костномозгового канала вследствие резорбтивных процессов;
- истончение кортикального слоя;
- подчеркнутость краев кортикального слоя вокруг всей кости (симптом Kohler);
- повышение прозрачности кости.

Остеопороз может проявляться на рентгенограммах в виде пятнистой и диффузной формы. Пятнистая форма остеопороза характеризуется единичными или множественными очагами просветления кости округлой формы (до 2−4 мм в диаметре) с нечеткими краями, при этом расстояние между трабекулами увеличено, кортикальный слой не истончен. При диффузной форме остеопороза костный рисунок имеет диффузно-прозрачный гомогенный вид. Трабекулы губчатого вещества и кортикальный слой кости резко истончены.

Остеопороз позвонков имеет следующие рентгенологические проявления:

- прогрессирующее увеличение прозрачности тел позвонков;
- приближение интенсивности тени тел позвонков к тени мягких тканей;
- уменьшение толщины кортикального слоя позвонков;
- уменьшение вертикальной трабекулярной исчерченности в связи с потерей горизонтальных трабекул;
- усиление двояковогнутости тел позвонков;
- появление клиновидной деформации позвонков (за счет снижения высоты передней или, реже, задней части позвонка);
- изменение тел позвонков в виде «рыбьих позвонков» (при компрессионном переломе).

При использовании рентгенологического метода для диагностики остеопороза необходимо проводить рентгенографию позвоночника в двух проекциях, в первую очередь нижнегрудного и поясничного отделов (в этих отделах остеопороз развивается раньше, чем в других), обзорную рентгенографию костей таза, обоих тазобедренных суставов, черепа и костей кисти (в прямой проекции).

Smith R., Rizek J. (1966) выделяют следующие степени тяжести остеопороза в зависимости от выраженности рентгенологических данных (**табл. 74.6**).

Необходимо еще раз подчеркнуть, что рентгенологический метод не является методом ранней диагностики остеопороза.

Таблица 74.6. Степени тяжести остеопороза в зависимости от выраженности его рентгенологических проявлений (Smith R., Rizek J., 1966)

Степень тяжести	Рентгенологические данные
I (пограничные изменения)	Снижение плотности кости, редуцирование трабекул
II (легкий остеопороз)	Отчетливое истончение трабекул, подчеркнутость контуров замыкательных пластинок, снижение плотности кости
III (умеренный остеопороз)	Значительное снижение плотности кости, двояковогнутая форма тел позвонков, клиновидная форма одного позвонка
IV (тяжелый остеопороз)	Тяжелая деминерализация, множественные «рыбьи» или клиновидные позвонки

https://t.me/medknigi

Лабораторные методы

Лабораторные методы в диагностике остеопороза используются реже по сравнению с костной денситометрией. Однако все же они могут быть полезны и давать дополнительную информацию в следующих ситуациях:

- уточнение причины вторичного остеопороза;
- определение активности, выраженности уже диагностированного остеопороза;
- проведение дифференциальной диагностики остеопороза;
- оценка эффективности лечения остеопороза;
- выявление групп риска остеопороза;
- прогнозирование риска развития остеопоротических переломов.

К рутинным методам лабораторного обследования всех больных остеопорозом следует отнести определение содержания в крови кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы и суточную экскрецию с мочой кальция, фосфора, оксипролина. Целесообразно определять содержание в крови тестостерона, эстрадиола, пролактина, гонадотропных гормонов, кортизола, тиреоидных гормонов, паратгормона, кальцитонина, тиреотропного гормона, что позволит сделать заключение о функциональном состоянии эндокринных желез, участвующих в патогенезе остеопороза. Информация о гормональном статусе в ряде случаев может быть чрезвычайно полезной для дифференциальной диагностики вторичного остеопороза и для коррекции лечения остеопороза.

Наиболее значимыми для диагностики остеопороза являются все же две группы лабораторных тестов: маркеры костеобразования и маркеры резорбции костной ткани.

Лабораторные маркеры костеобразования:

- активность щелочной фосфатазы и костного изофермента щелочной фосфатазы;
- остеокальцин сыворотки крови;
- карбоксиконцевой пропептид проколлагена I типа (PICP) и аминоконцевой пропептид проколлагена I типа (PINP).

Принято считать, что активность общей фосфатазы в сыворотке крови возрастает при ускоренном костеобразовании. Однако определение уровня общей фосфатазы в крови у больных остеопорозом не является достаточно специфичным и чувствительным тестом. В клинической практике определение активности общей фосфатазы обычно используется для диагностики синдрома холестаза. Более тонким и чувствительным маркером костного метаболизма является костный изофермент щелочной фосфатазы, который отражает активность остеобластов. Однако при остеопорозе активность костного изофермента щелочной фосфатазы, как правило, не меняется, что свидетельствует о недостаточном костеобразовании.

Остеокальцин — это костный белок, синтезируемый остеобластами и выделяемый в матрикс кости. Синтез его происходит только в присутствии оптимального уровня витамина К.

Остеокальцин является маркером скорости ремоделирования костей. Определение остеокальцина в крови производится методом радиоиммунного или иммуноферментного анализа. При первичном остеопорозе уровень остеокальцина в крови может быть повышен, а при глюкокортикостероидиндуцированном остеопорозе снижен.

Пропептиды проколлагена I типа — карбокси- (PICP) и аминоконцевые (PINP) пропептиды проколлагена I типа высвобождаются при биосинтезе коллагена I типа путем отщепления от молекулы проколлагена, определяются в крови методами радиоиммунного или иммуноферментного анализа с использованием антител. Уровень пропептидов проколлагена I типа в крови отражает процессы костного формирования. При первичном остеопорозе существенного изменения содержания в крови пропептидов проколлагена I типа не происходит.

Лабораторные маркеры костной резорбции:

- суточная экскреция с мочой гидроксипролина;
- определение экскреции кальция с мочой натощак по отношению к концентрации креатинина в той же порции;
- определение содержания в крови кислой (тартратрезистентной) фосфатазы;
- определение экскреции с мочой пиридиновых соединений — пиридинолина и дезоксипиридинолина;
- определение содержания в крови С-терминального телопептида коллагена I типа, экскреции продуктов распада N-телопептида и С-телопептида с мочой, а также компонента CTx коллагена I типа — Cross laps.

Определение суточной экскреции с мочой гидроксипролина. Гидроксипролин входит в состав коллагена (в том числе костного) и освобождается при его разрушении. Повышенная экскреция гидроксипролина с мочой может указывать на повышенную костную резорбцию. Определение экскреции гидроксипролина с мочой, к сожалению, имеет низкую специфичность и не всегда четко коррелирует с костной резорбцией. Экскреция гидроксипролина может повышаться при туберкулезе легких, обострении хронического пиелонефрита, гепатита, лимфогранулематозе, системных заболе-

https://t.me/medknigi

ваниях соединительной ткани. При использовании жидкостной хроматографии высокого давления для определения гидроксипролина в моче чувствительность метода существенно повышается.

Определение содержания в крови кислой (тартратрезистентной) фосфатазы. Кислую (тартратрезистентную) фосфатазу вырабатывают остеокласты. Она дефосфорилирует остеопонтин и костный сиалопротеин. Активность фермента в крови определяется спектрофотометрическим и иммунологическим методом с использованием моноклональных антител. При остеопорозе уровень кислой фосфатазы в крови повышается, однако маркер недостаточно специфичен.

Определение экскреции кальция с мочой. У больных остеопорозом возможно увеличение суточной экскреции кальция с мочой, но только при значительно выраженной резорбции костей. Тест отличается низкой чувствительностью. Во избежание влияния диеты на показатели теста рекомендуется определять экскрецию кальция в 2-часовой порции мочи после 12-часового голодания.

Определение экскреции с мочой пиридиновых соединений. Пиридиновые соединения (пиридинолин и дезоксипиридинолин) являются составной частью коллагена суставного хряща, костей, сухожилий и образуют перекрестные сшивки, которые стабилизируют фибриллы коллагена. Пиридиновые соединения высвобождаются при резорбции костной ткани остеокластами в результате распада коллагена. При остеопорозе экскреция с мочой пиридиновых соединений значительно увеличена. Особенно большое значение имеет определение экскреции с мочой дезоксипиридинолина, так как он содержится почти исключительно в костной ткани. Наиболее показательным считается отношение концентрации пиридинолина и дезоксипиридинолина к содержанию креатинина в моче.

Определение экскреции с мочой С-терминального (СТх) и N-терминального (NTx) фрагментов коллагена I типа. Указанные фрагменты коллагена I типа отражают резорбтивные процессы в костной ткани, их экскреция с мочой повышается при остеопорозе. Для определения СТх и NTx –фрагментов коллагена I типа в моче применяется метод жидкостной хроматографии, определение производится в утренней порции мочи в связи с тем, что пик экскреции этих соединений приходится на период времени с 2 до 6 часов. Полученные результаты обязательно корригируются по уровню креатинина в моче.

СТх и NTx-фрагменты коллагена I типа можно определять в сыворотке крови с помощью иммунологического метода, уровень их в сыворотке крови при остеопорозе повышен.

Определение в крови С-терминального полипептида коллагена I типа. С-терминальный телопептид является продуктом распада коллагена под влиянием фермента коллагеназы. При остеопорозе содержание в крови С-терминального телопептида значительно увеличено. Определение терминального телопептида в крови производится с помощью радиоиммунного метода.

Таблица 74.7. Особенности постменопаузального и сенильного остеопороза

Особенности остеопороза	Постменопаузальный остеопороз (I типа)	Сенильный остеопороз (I типа)
Возраст больных	50-70 лет	70 лет и старше
Темп потери костной массы	Ускорен (>1%, иногда до 5% в год)	Не ускорен
Характеристика костных потерь	Преимущественно потери трабекулярные (губчатые)	Потери пропорционально трабекулярные и компактные
Локализация переломов костей	Наиболее часто позвонки (снижение высоты), дистальные отделы луча	Позвонки (множественные клиновидные деформации), проксимальные отделы бедренной кости
Главные причины развития остеопороза	Дефицит эстрогенов	Дефицит потребления кальция и снижение его абсорбции в кишечнике, дефицит витамина D_3, вторичный гиперпаратиреоз, старение
Дополнительные факторы развития остеопороза	Снижение абсорбции кальция в кишечнике, дефицит витамина D_3 и кальцитонина	Снижение физической активности и андрогенной функции (у мужчин)

https://t.me/medknigi

Таблица 74.8. Особенности идиопатического остеопороза

Развивается у женщин в возрасте 20-50 лет (средний возраст 27-35 лет), у мужчин в возрасте 25-60 лет (средний возраст 40 лет)
Встречается в 2 раза чаще у мужчин
Пусковые факторы: - у женщин – длительная лактация, патологическая беременность - у мужчин – курение, злоупотребление алкоголем
Костная гистоморфометрия выявляет дефект остеобластной функции и низкий темп костного формирования
Предполагается первичный дефект локальной регуляции костных клеток и недостаточный набор пиковой костной массы в периоде роста
Генетическая предрасположенность к низкому пику костной массы
Длительно протекает бессимптомно и часто впервые выявляется при рентгенографии (остеопороз осевого скелета с переломом ребер и позвонков)

Cross laps-тест. Cross laps представляет собой компонент CTx (С-терминального телопептида) коллагена I типа, который образуется из коллагена под влиянием его ферментативной деградации, состоит из 8 аминокислот, определяется иммуноферментным методом в моче. Экскреция с мочой cross laps при остеопорозе значительно увеличивается.

Роль костной биопсии в диагностике остеопороза

Костная биопсия (обычно из крыла подвздошной кости) для диагностики остеопороза применяется редко. Однако в ряде случаев к костной биопсии приходится прибегать, прежде всего, с целью дифференциальной диагностики остеопороза и остеомаляции, миеломной болезни, метастазов злокачественной опухоли.

Особенности основных форм остеопороза

Особенности основных форм остеопороза представлены в таблицах. В **табл. 74.7** представлены характеристики постменопаузального и сенильного остеопороза, в **табл. 74.8** — идиопатического, в **табл. 74.9** — ювенильного остеопороза.

Идиопатический остеопороз взрослых — это остеопороз неясной этиологии (при обязательном исключении всех форм вторичного остеопороза, остеомаляции и врожденных заболеваний скелета).

Течение остеопороза

- Положительная динамика устанавливается при повышении МПК более чем на 2–3 % за год при отсутствии новых переломов.
- Стабильным можно считать состояние, когда нет новых переломов костей, но не выявляется повышение МПК или ее снижение (±2 %).

Таблица 74.9. Особенности ювенильного остеопороза

Признаки	**Ювенильный остеопороз**
Наследственность по остеопорозу	Не отягощена
Возраст дебюта остеопороза	Обычно за 2-3 года до пубертата (чаще в 10-11 лет у девочек и мальчиков)
Длительность заболевания	1-5 лет
Клинические признаки	Дорсальный кифосколиоз, «куриная грудь», нарушение походки, боли в спине, бедрах, голенях, стопах, переломы позвонков, костей конечностей
Рентгеновские признаки	Диффузный остеопороз; тонкий кортикальный слой длинных трубчатых костей; клиновидные компрессионные переломы позвонков; переломы костей конечностей в дистальных метафизарных областях
Кальциевый баланс	Отрицательный, дефицит кальция, кальцитриола, кальцитонина
Прогноз	Благоприятный; наступает спонтанная ремиссия с восстановлением нормального роста костей, но! деформации конечностей, спины, грудной клетки необратимы

Примечание: Диагноз ювенильного остеопороза требует исключения всех форм вторичного остеопороза, рахита, врожденных заболеваний скелета, несовершенного остеопороза.

https://t.me/medknigi

- Прогрессирование остеопороза (отрицательная динамика) определяется при возникновении новых переломов за период лечения и/или при снижении МПК более чем на 3 % за год.

Оценка динамики течения остеопороза имеет значение как для принятия решения о дальнейшей терапии, так и для заключения при направлении на экспертизу трудоспособности.

Формулировка диагноза остеопороза

1. Форма:
 - Остеопороз первичный (постменопаузальный, сенильный, идиопатический).
 - Остеопороз вторичный (указывается возможная причина).
2. Наличие или отсутствие переломов костей (их локализация).
 При указании в анамнезе на переломы костей при минимальной травме ставится тяжелая форма заболевания.
3. Указывается снижение МПК по Т-критерию, по данным ДХА в области скелета с наихудшими значениями.
4. Характер течения заболевания:
 - Положительная динамика.
 - Стабилизация.
 - Прогрессирование.

Примеры развернутых диагнозов остеопороза

- Постменопаузальный остеопороз без переломов с преимущественной потерей массы кости в позвонках (Т-критерий −2,6).
- Постменопаузальный остеопороз (на фоне хирургической менопаузы с 40 лет), тяжелая форма с компрессионными переломами тел позвонков (Th10, Th12, L1), переломом лучевой кости, Т-критерий −4,5, прогрессирующее течение.
- Сенильный остеопороз, тяжелая форма, с переломом шейки бедра в анамнезе и преимущественной потерей массы кости в проксимальных отделах бедренной кости (Т-критерий −3,9), стабилизация процесса.
- Сенильный остеопороз без переломов с преимущественной потерей массы кости в проксимальных отделах бедра (Т-критерий −4,7).

Лечебная программа

Лечение остеопороза является комплексным и должно обязательно учитывать его формы (в соотвествии с классификацией) и особенности течения.

При вторичном остеопорозе следует устранить, если это возможно, причину его развития или хотя бы стабилизировать или компенсировать течение заболевания, вызвавшего развитие остеопороза. Важно также предусмотреть прекращение приема препаратов, способных вызвать развитие остеопороза.

Лечебная программа при остеопорозе включает следующие направления:

1. Этиологическое лечение (при вторичном остеопорозе).
2. Режим физической активности, физические упражнения.
3. Отказ от курения и прекращение злоупотребления алкоголем.
4. Лечебное питание. Диета с оптимальным содержанием кальция и витамина D.
5. Препараты кальция и витамина D_3.
6. Патогенетическое лечение:
 6.1. Препараты, ингибирующие резорбцию кости.
 6.2. Препараты, стимулирующие костеобразование.
 6.3. Препараты многопланового действия.
7. Лечебная физкультура и массаж.
8. Физиотерапия.

Главными целями лечения остеопороза являются: замедление или прекращение потери костной массы (в некоторых случаях даже удается нормализовать ее минеральную плотность), предотвращение возникновения новых переломов, уменьшение боли, увеличение двигательной активности и улучшение качества жизни. Все направления указанной лечебной программы способствуют достижению поставленных целей, но наибольшее значение имеет патогенетическое лечение.

Этиологическое лечение

Этиологическое лечение возможно только лишь при вторичном остеопорозе. Больной с диагностированным остеопорозом должен быть тщательно обследован для исключения возможных причин вторичного остеопороза (см. классификацию остеопороза), после чего проводится этиологическое лечение и практически одновременно выполняются остальные направления лечебной программы.

Немедикаментозное лечение

Режим физической активности. Физические упражнения

Как было указано выше, малоподвижный образ жизни, недостаточная физическая активность

https://t.me/medknigi

являются значимым фактором риска развития остеопороза. Напротив, регулярные физические упражнения не только улучшают качество жизни и состояние здоровья в целом, но и повышают минеральную плотность костей, способствуют увеличению мышечной массы и мышечной силы, даже у лиц пожилого возраста. Следует отметить, что физические упражнения должны постепенно нарастать в своей интенсивности.

В основе программ физической активности больных остеопорозом лежат упражнения в исходном положении стоя низкой и средней интенсивности и силовые упражнения с нагрузкой на ноги и позвоночник. Доказано, что такие физические упражнения способствуют уменьшению потерь массы костной ткани, увеличению минеральной плотности костной ткани, укреплению мышц и снижают риск падений и переломов.

На основании результатов исследований, выполненных в соответствии с требованиями доказательной медицины, можно считать наиболее целесообразными для больных остеопорозом следующие виды физических нагрузок:

- ходьба (способствует не только улучшению состояния костей, но и укреплению сердечно-сосудистой системы, а также общего здоровья); чрезвычайно полезны пешие прогулки (8–10 км в неделю);
- индивидуально подобранные силовые упражнения и упражнения на тренировку равновесия;
- аэробика и танцы.

Особое внимание уделяется ходьбе как наиболее доступному виду физической нагрузки, который к тому же достоверно вызывает прирост минеральной плотности костной ткани позвоночника и бедренной кости.

Необходимо подчеркнуть, что абсолютно все программы физической активности для больных остеопорозом должны разрабатываться строго индивидуально с учетом возраста, пола пациента, его физических возможностей, наличия или отсутствия указаний на переломы в анамнезе, особенностей течения остеопороза и сопутствующих заболеваний.

Следует обратить также внимание на то, что больным остеопорозом противопоказаны прыжки, бег на длинные дистанции и высокоинтенсивные упражнения с чрезмерной силовой нагрузкой. Необходимо соблюдать также осторожность в подвижных играх (например, при игре в баскетбол, волейбол) в связи с возможными падениями, резкими движениями и, конечно, риском переломов.

Отказ от курения и прекращение злоупотребления алкоголем

Доказано, что курение — достоверный фактор риска развития остеопороза и остеопоротических переломов. Известно, что минеральная плотность костной ткани у курильщиков снижается в 1,5–2 раза быстрее, чем у некурящих. Обусловлено это тем, что курение усиливает процессы резорбции в костной ткани, нарушает всасывание кальция в кишечнике. Кроме того, курение повышает катаболизм эстрогенов в женском организме и способствует более раннему наступлению менопаузы по сравнению с некурящими женщинами. При уже развившемся остеопорозе курящие женщины имеют значительно более высокий риск переломов шейки бедра по сравнению с некурящими, причем риск развития переломов находится в прямой пропорциональной зависимости от количества выкуриваемых сигарет в сутки.

Учитывая все вышеизложенное, лица, страдающие остеопорозом, должны прекратить курение, и никаких компромиссов здесь быть не может, тем более что курение является мощным фактором риска развития рака легкого, инфаркта миокарда и других заболеваний. Важно также учесть, что курение — основная причина развития хронической обструктивной болезни легких, которая, в свою очередь, способствует развитию и прогрессированию остеопороза.

Злоупотребление алкоголем является существенным фактором риска остеопороза и переломов, что объясняется следующими неблагоприятными эффектами алкоголя:

- подавление функции остеобластов и их способности к пролиферации;
- угнетение синтеза остеокальцина, участвующего в стабилизации гидроксиапатита, связывании кальция и в регуляции образования костной ткани;
- нарушение метаболизма витамина D;
- нарушение функции яичников и, следовательно, синтеза эстрогенов.

Вследствие вышеуказанных негативных эффектов алкоголя у женщин, злоупотребляющих алкоголем, минеральная плотность костной ткани значительно снижается.

В клинических рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу под ред. О. М. Лесняк и Л. И. Беневоленской (2009) указывается, что фактором риска остеопороза и переломов является потребление более 36 мл алкоголя в пересчете на чистый этанол. По данным Kanis и соавт. (2005),

https://t.me/medknigi

Таблица 74.10. Рекомендованные нормы потребления кальция для лиц различного возраста (рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу, 2009 г.)

Возрастная группа	Рекомендуемая норма потребления кальция, мг/сут	Уровень доказательности
4-8 лет	800	B
9-18 лет	1300	B
19-50 лет		
Мужчины	1000	C
Женщины в предпенопаузе	1000	A
Старше 50 лет		
Мужчины	1500	C
Женщины в постменопаузе	1000-1500	A
Беременность или лактация:		
Женщины 18-50 лет	1000	A

употребление алкоголя больше 20 мл в день в пересчете на чистый этанол увеличивает риск любых переломов, в том числе остеопоротических.

Употребление алкоголя в более значительных количествах еще больше увеличивает риск развития остеопороза. Мы полагаем, что следует занимать более жесткую позицию по отношению к алкоголю. Больным, страдающим остеопорозом, следует категорически отказаться от приема алкоголя, а больным, имеющим факторы риска развития остеопороза и страдающим артериальной гипертензией, патологией печени, поджелудочной железы, хронической обструктивной болезнью легких лучше также не употреблять алкоголь, возможны лишь очень редкие эпизодические приемы алкоголя и в значительно меньших количествах по сравнению с теми, что были указаны выше. Кроме того, следует учесть, что регулярное употребление даже малых доз алкоголя (в том числе пива) может привести к формированию алкогольной зависимости.

Лечебное питание. Диета с оптимальным содержанием кальция и витамина D

Как для профилактики, так и для лечения остеопороза огромное значение имеет полноценное питание. Для профилактики остеопороза необходимо предусмотреть в ежедневном рационе оптимальное содержание кальция, фосфора, витамина D, магния, цинка, меди, витаминов C и K, белка. При развившемся остеопорозе диета, богатая кальцием и витамином D, по-прежнему остается актуальной, так как способствует замедлению процесса резорбции костной ткани и потери костной массы. Рекомендации по правильному лечебному питанию чрезвычайно важны и особенно в пожилом возрасте. У лиц пожилого возраста питание часто несбалансированное, не содержит оптимального количества белка, микроэлементов, кальция, витаминов. В ряде случаев это объясняется снижением аппетита, увлечением вегетарианством, нередко полным исключением молочных продуктов. Необходимо также учесть, что повышенное потребление соли, с одной стороны, способствует развитию остеопороза, так как стимулирует продукцию паратгормона и увеличивает экскрецию кальция с мочой, а с другой стороны способствует развитию артериальной гипертензии и стабилизации артериального давления на высоких цифрах. Поэтому в рационе больных остеопорозом необходимо ограничить содержание поваренной соли.

Следует также обратить внимание на то, что некоторые растения, употребляемые в пищу, содержат компоненты, замедляющие всасывание кальция в кишечнике — это шпинат, щавель, ревень, свекольная ботва, которые содержат оксалаты, замедляющие реабсорбцию кальция в кишечнике.

Лица пожилого возраста часто пользуются пшеничными отрубями в связи с развитием запоров. Однако следует отметить, что регулярное употребление пшеничных отрубей нарушает всасывание кальция в тонкой кишке. Избыточное потребление фитина (его много в фасоли) также ухудшает реабсорбцию кальция в кишечнике.

Исходя из вышеизложенного, можно сформулировать следующие основные принципы лечебного питания при остеопорозе:

- оптимальное содержание в рационе белка, в том числе за счет рыбы (она способствует вса-

https://t.me/medknigi

сыванию кальция в тонкой кишке), микроэлементов, витаминов; полезно включение сбалансированных поливитаминных комплексов с микроэлементами;

- ограничение употребления шпината, щавеля, ревеня, свекольной ботвы, пшеничных отрубей, фасоли в связи с тем, что указанные вещества нарушают всасывание кальция в кишечнике;
- ограничение употребления поваренной соли и кофе (эти вещества усиливают секрецию паратгормона и способствуют повышению экскреции кальция с мочой), а также газированных напитков (они способствуют развитию остеопороза);
- обязательное ежедневное включение в рацион оптимального количества продуктов, богатых кальцием и витамином D.

Адекватное потребление кальция необходимо на протяжении всей жизни. В **табл. 74.10** представлены нормы потребления кальция.

В **табл. 74.11** представлено содержание кальция в различных продуктах питания.

Основным источником кальция в пище являются молочные продукты, с остальными продуктами питания кальция поступает значительно меньше (около 350 мг при полноценном разнообразном питании). Исходя из этого и пользуясь приведенной таблицей, можно рассчитать количество потребляемого кальция с пищей по следующей формуле:

суточное количество потребляемого кальция = кальций принятых в течение суток молочных продуктов (мг) + 350 мг.

Следует учесть, что некоторые люди плохо переносят молоко из-за дефицита в кишечнике фермента лактазы, расщепляющей лактозу молока. В этом случае рекомендуются сыры, йогурты с живыми культурами молочнокислых бактерий и дробный прием молока маленькими порциями. Существуют молочные продукты с понижением содержания лактозы, а также препараты фермента лактазы, которые способствуют расщеплению лактозы у лиц с лактазной недостаточностью.

При невозможности обеспечить необходимое количество кальция с пищей рекомендуется применение препаратов кальция (см. далее).

В формировании костной ткани определенную роль играют также и другие микроэлементы: магний, цинк, железо, марганец. Оптимальное содержание этих микроэлементов должно быть предусмотрено в рационе больного. Предполагается, что цинк, медь, марганец участвуют в синтезе коллагена, эластина, белков — строительного материала для костной и хрящевой

Таблица 74.11. Содержание кальция в продуктах питания (мг кальция на 100 г продукта) согласно рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу (2009)

Продукт питания	Кальций, мг
Молоко пастеризованное (1,5%; 2,5%; 3,2%)	120
Сметана 20% жирности	86
Кефир жирный	120
Кефир нежирный	126
Творог 5% жирности	164
Йогурт (1,5%; 6%)	124
Молоко сгущенное с сахаром	304
Сыр голландский, российский	1000
Брынза	530
Сыр костромской	900
Плавленый сыр	760
Мороженое пломбир	159
Шпроты в масле (консервы)	300
Лещ в томатном соусе (консервы)	424
Судак в томатном соусе (консервы)	507
Горбуша в томатном соусе (консервы)	340
Рыба свежая лещ	25
Рыба свежая сельдь атлантическая	60
Рыба свежая минтай	40
Морковь	46
Яйцо	55
Капуста белокочанная	48
Петрушка (зелень)	245
Салат листовой	77
Свекла	37
Кунжут	1474
Миндаль	273
Семена подсолнечника	367
Халва	824
Молочный шоколад	199
Смородина черная	36
Малина	40
Апельсин	34
Крупа овсяная	64
Крупа гречневая	70
Рис	40
Фасоль	150
Хлеб пшеничный	37
Хлеб ржаной	44
Абрикосы сушеные	166
Изюм	80

https://t.me/medknigi

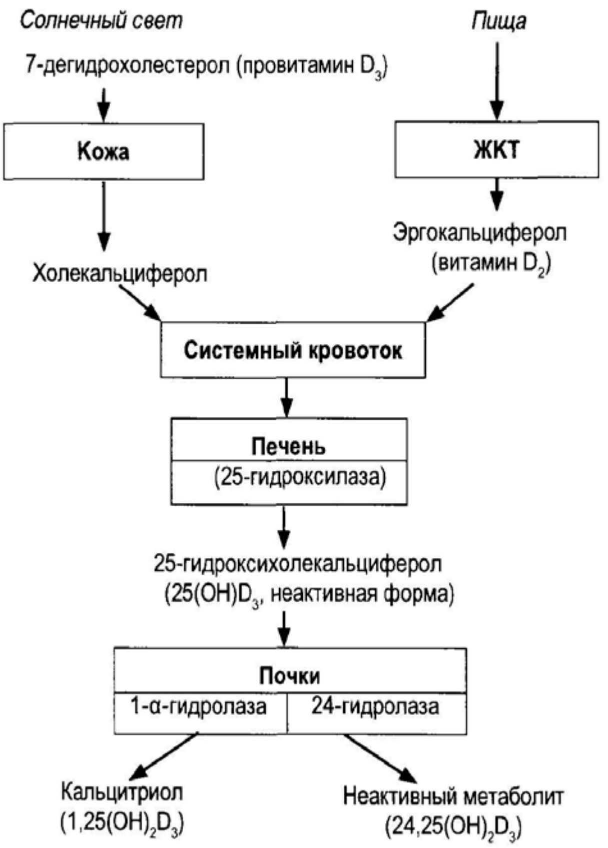


Рис. 74.3. Образование биологически активных форм витамина D_3.

тканей, повышают темп накопления кальция в костях, оказывают положительное влияние на формирование органического матрикса кости, бор участвует в регуляции активности паратгормона и через него — в обмене кальция, магния, фосфора и холекальциферола, а магний препятствует деминерализации костей.

Вместе с тем следует отметить, что очевидного влияния на минеральную плотность костей и переломы костей таких нутриентов, как жирные кислоты, пищевые волокна, магний, медь, цинк, железо, фосфор, марганец, выявлено не было (уровень доказательности D) (Brown, Josse, 2002). Не получено достоверных данных об эффективности бора, фторированной воды, гомеопатических средств в лечении и профилактике остеопороза.

Диета при остеопорозе должна быть обогащена продуктами, содержащими витамин D, который в активной форме участвует в процессах ремоделирования костной ткани. Существуют природные и синтетические формы витамина D. К природным формам витамина D относится витамин D, поступающий с пищей, а также образующийся в коже под влиянием солнечного света.

С пищей в организм человека поступает неактивная форма витамина D — эргокальциферол (витамин D_2), содержащийся преимущественно в продуктах из злаковых растений, в рыбьем жире, в жирных сортах рыбы (сельдь, скумбрия, лосось), сливочном масле, яичном желтке. Эргокальциферол метаболизируется в последующем с образованием метаболитов, обладающих свойствами биологически активного витамина D_3.

Вторая природная форма витамина — биологически активный витамин D_3 $1,25(OH)2D_3$ (1,24 дигидроксихолекальциферол или D-гормон, кальцитриол) образуется следующим образом. В коже человека содержится провитамин D_3 – 7 дегидрохолестерол, который под влиянием солнечного (ультрафиолетового) света превращается в неактивную форму D_3 – холекальциферол. Далее холекальциферол с током крови поступает в печень, где под влиянием фермента 25-гидроксилазы превращается во вторую неактивную форму витамина D_3 – 25 гидроксихолекальциферол. Затем в почках под влиянием фермента 1α-гидроксилазы 25-гидроксихолекальциферол трансформируется в основной активный метаболит витамина D_3 – 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол, D-гормон). Повышение уровня кальцитриола в крови тормозит активность 1-α-гидроксилазы и повышает активность 24-гидроксилазы, что приводит к образованию из 25-гидроксихолекальциферола неактивного метаболита $24,25(OH)_2D_3$.

Аналогичным превращениям с образованием в печени неактивного 25-гидроксихолекальциферола и затем активного метаболита D_3 – 1,25-дигидроксихолекальциферола в почках подвергается витамин D_2, содержащийся в пищевых продуктах (эргокальциферол).

Биологически активная форма витамина D_3 – 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол) обладает следующими механизмами действия:

- способствует активному всасыванию в кишечнике кальция и фосфора, поступающих с пищей;
- оказывает регулирующее влияние на процессы ремоделирования в костной ткани; увеличивает синтез в ней трансформирующего фактора роста-β, инсулиноподобного фактора роста, под влиянием которых увеличивается образование и дифференцировка остеобластов и, следовательно, синтез костного матрикса; одновременно под влиянием кальцитриола активируются образование и дифференцировка преостеокластов и остеокластов (эти эффекты опосредуются остеобластами) и, следовательно, резорбция костной ткани.

Как указывает Л. Я. Рожинская (2003), «био-

https://t.me/medknigi

Таблица 74.12. Рекомендованные нормы потребления витамина D в зависимости от возраста и пола Российской ассоциации по остеопорозу (2009)

Группы	Рекомендуемая норма потребления, МЕ/сут	Уровень доказательности
Лица моложе 50 лет (мужчины, женщины)	400	D
Лица старше 50 лет (мужчины и женщины)	800	A
Женщины в период беременности или лактации	400	D

логическое действие кальцитриола на костную ткань заключается в активации обоих процессов костного ремоделирования и, в целом, в улучшении минерализации костной ткани». Витамин D участвует также в пролиферации клеток иммунной системы, кроветворных клеток, поддерживает функцию сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения.

Образование биологически активной формы витамина D показано на **рис. 74.3**.

Активный метаболит витамина D осуществляет свое влияние на уровне органов-мишеней через рецепторы VDR, которые имеются в кишечнике, почках, костях, в головном мозге, сердце, поджелудочной железе, паращитовидных железах, коже.

Дефицит витамина D является важным фактором риска остеопороза.

В **табл. 74.12** приводятся нормы потребления витамина D в зависимости от пола и возраста.

Витамин D в наибольшем количестве содержится в рыбьем жире, цельном молоке, злаках, хлебе, кукурузном и сливочном масле, икре, сметане, пивных дрожжах. В некоторых количествах витамин D содержится в грибах, крапиве, шпинате, тысячелистнике.

В **табл. 74.13** приведены сведения о содержании витамина D в некоторых продуктах питания.

Таблица 74.13. Содержание витамина D в различных продуктах питания согласно Российской ассоциации по остеопорозу (2009)

Продукты питания	Содержание витамина D в МЕ
Цельное молоко (1 стакан)	98
Масло сливочное (20 г)	10
Маргарин (20 г)	60
Лосось приготовленный (120 г)	360
Сардины в масле (120 г)	270
Атлантическая сельдь (120 г)	680
Масло печени трески (1 столовая ложка)	1360
Тушеная говяжья печень (120 г)	12-30
Яйцо (желток)	25

Следует отметить, что обычно рацион больного остеопорозом, как правило, не содержит такого количества необходимых продуктов, которые обеспечили бы суточную потребность в витамине D. Поэтому обычно больным приходится принимать внутрь препараты витамина D (см. далее).

Лечение препаратами кальция и витамина D

В настоящее время общепризнанно, что применение препаратов кальция и витамина D является неотъемлемой составной частью лечения и профилактики остеопороза. В этом отношении целесообразно привести фрагмент Рекомендаций Российской ассоциации по остеопорозу (2009, в скобках указан уровень доказательности).

1. Адекватное употребление кальция и витамина D, содержащихся в пищевых продуктах или лекарственных препаратах — важная составная часть профилактики и любой схемы лечения остеопороза (A).
2. В настоящее время нет достаточных оснований для рекомендации комбинированного приема кальция и витамина D в качестве монотерапии при лечении остеопороза, за исключением мужчин и женщин старше 65 лет, у которых имеются факторы риска гиповитаминоза D (B).
3. При профилактике и терапии остеопороза более целесообразно использование комбинированной терапии кальцием и витамином D, чем их монотерапии.
4. Суточная доза элементарного кальция для пациентов с установленным диагнозом остеопороза, а также для принимающих глюкокортикостероиды, для людей в возрасте старше 65

https://t.me/medknigi

Таблица 74.14. Содержание элементарного кальция в солях кальция и его биоусвояемость

Соль кальция	Содержание элементарного кальция в мг на 1 г соли кальция	Биоусвояемость, %
Кальция карбонат	400*	24
Кальция фосфат трехосновной	400	
Кальция фосфат двухосновной ангидрид	290	
Кальция хлорид	270	0,1
Кальция фосфат двухосновной дигидрид	230	
Кальция цитрат	211	32
Кальция глицерофосфат	191	19
Кальция лактат	130	
Кальция глюконат	90	9
Кальция хлорид в/в	10 мл=360	
Кальция глюконат в/в	10 мл=90	

Примечания: Биоусвояемость цитрата кальция только на 8% больше, чем карбоната кальция. Содержание элементарного кальция в карбонате кальция на 47% больше.

лет должна составлять 1000–1500 мг, витамина D — 800 МЕ (D).

5. Карбонат, трифосфат и цитрат кальция характеризуются одинаковой эффективностью при приеме во время еды и в эквивалентном содержании элементарного кальция. Основаниями для выбора препарата кальция должны служить качество, удобство применения, стоимость и особенности переносимости. Прием глюконата кальция в качества донатора кальция не рекомендуется (D).
6. При отсутствии гиперкальциемии препараты кальция и витамина D могут назначаться на неопределенно долгий срок, однако лицам с мочекаменной болезнью лечение препаратами кальция и витамином D необходимо проводить с осторожностью (D).
7. Для уменьшения риска развития побочных эффектов препараты кальция следует принимать после или во время еды, при этом однократно принятая доза не должна превышать 600 мг элементарного кальция (D).
8. Оссеин-гидроапатитный комплекс может быть альтернативой монотерапии препаратами кальция у женщин в постменопаузе и беременных с риском остеопороза (B).

Итак, исходя из вышеприведенных Российских рекомендаций по остеопорозу 2009 г., все больные с остеопорозом должны получать адекватное количество кальция и витамина D с пищей и в виде препаратов (лучше комбинированных, содержащих одновременно кальций и витамин D) независимо от схемы лечения остеопороза.

Актуальной является проблема приема кальция и камнеобразования в почках. В настоящее время

Таблица 74.15. Монопрепараты кальция

Препарат	Соль кальция	Количество мг в таблетке	Количество элементарного кальция
1. **Аддитива кальций**	карбонат	1250	500
2. **Кальций-С-1000 Сандоз**	лактат/глюконат карбонат	1000 327	**260**
3. **Кальций Сандоз форте**	лактат/глюконат карбонат	2940 300	**500**
4. **Упсавит кальций**	карбонат	1250	**500**
5. **Центрум Сингл-кальций**	карбонат	500	Нет данных
6. **Кальциум**	лактат/цитрат	1550	Нет данных

https://t.me/medknigi

установлено, что низкое потребление пищевого кальция (менее рекомендуемых физиологических норм) является фактором риска развития камней в почках. Так, например, Hallet и соавт. (2001) приводят данные, согласно которым низкое потребление кальция (683 мг в день) у женщин в постменопаузе — фактор риска развития камней в почках. Curban и соавт. (1993) указывают, что среди мужчин, потреблявших в среднем 1326 мг кальция в день, отмечался более низкий риск камней по сравнению с группой мужчин, потреблявших кальций в количестве 518 мг в день. Доказана взаимосвязь между количеством пищевого кальция, камнеобразованием в почках и возрастом. Среди мужчин в возрасте до 60 лет образование камней в почках ниже при высоком суточном потреблении кальция с пищей по сравнению с мужчинами, получающими малое количество кальция с пищей. У мужчин в возрасте старше 60 лет количество пищевого кальция существенного влияния на образование камней в почках не оказывало (Taylor и соавт., 2004).

Содержание кальция в рационе более 1000 мг в сутки уменьшает риск камнеобразования в почках у молодых женщин, женщин в постменопаузе и у мужчин до 60 лет. Добавки кальция, не превышающие 1500 мг в сутки, не повышают риск нефролитиаза (О. Я. Никитинская, Н. В. Торопцова, Л. И. Беневоленская, 2007).

Протективный эффект кальция в отношении образования камней в почках объясняется тем, что он связывает оксалаты и фосфаты в кишечнике и предотвращает их избыточную экскрецию с мочой.

В настоящее время окончательно сформировалась точка зрения, согласно которой оптимальное потребление кальция с пищей и в виде лекарственных препаратов не только эффективно в плане лечения и профилактики остеопороза, но также предупреждает нефролитиаз и способствует нормализации артериального давления на фоне гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией.

Существуют доказательства положительного влияния препаратов кальция на костную ткань. Л. Я. Рожинская (2005) указывает, что по данным метаанализа 20 проспективных рандомизированных исследований потери минеральной плотности костной ткани у лиц, получавших адекватное количество кальция, существенно ниже 1 % в год, а у тех, кто не получал добавки кальция, эти потери превышают 1 % в год.

Recker и соавт. (1996) показали, что у пожилых женщин ежедневный прием 600 мг кальция в течение 4-х лет привел к уменьшению риска переломов позвонков.

В 2007 г. опубликованы результаты исследования, выполненного в Австралии (в г. Сиднее), включавшего 64 000 человек в возрасте старше 50 лет. Установлено, что прием кальция в суточной дозе 1000—1200 мг в сочетании с витамином D снижает риск переломов, связанных с остеопорозом, на 12 %, а при регулярном ежедневном приеме рекомендованных доз препаратов — на 24 % (цит.: Л. Я. Рожанская, 2008).

Н. В. Торопцова и соавт. (2006) в ходе трехлетнего многоцентрового контролируемого исследования, включавшего 350 женщин в возрасте старше 45 лет, установили, что применение кальция (1000 мг/сут) в комбинации с витамином D (400 МЕ/сут) замедляет менопаузальные потери костной массы в позвоночнике и шейке бедра.

Таким образом, сегодня можно считать аксиомой необходимость применения препаратов кальция и витамина D в лечении всех больных остеопорозом, причем предпочтение отдается комбинированным, содержащим одновременно кальций и витамин D.

Медицинская промышленность выпускает различные соли кальция, отличающиеся между собой по содержанию в них элементарного кальция и его биоусвояемости (**табл. 74.14**). Разумеется, наиболее предпочтителен прием карбоната, трехосновного фосфата кальция (трифосфата кальция) или цитрата кальция. В первых двух солях содержится наибольшее количество элементарного кальция (400 мг на 1 г соли), а биоусвояемость кальция наибольшая из соли кальция цитрата (32 %).

Препараты, содержащие соли кальция, можно подразделить на 3 группы:

- *монопрепараты*, содержащие только определенные соли кальция;
- *комбинированные препараты*, содержащие в своем составе соли кальция и витамин D;
- *комплексные препараты*, содержащие соли кальция, витамин D и микроэлементы.

Монопрепараты, содержащие соль или соли кальция

Препараты кальция, содержащие только одну или несколько солей кальция (**табл. 74.15**), применяются достаточно часто. Конечно, их надо принимать одновременно с витамином D.

Комбинированные препараты, содержащие соль кальция и витамин D_3

Именно этим препаратам отдается предпочтение в профилактике и лечении остеопороза. Комби-

Таблица 74.16. Комбинированные препараты кальция

Препарат	Соль кальция	Количество соли (мг) в 1 табл.	Содержание элементарного кальция, мг	Содержание вит. D (ME)
1. **Кальций-D_3-никомед**	Карбонат кальция	1250	500	200 ME (5 мкг)
2. **Кальций-D_3-никомед форте**	Карбонат кальция	1250	500	400 ME (10 мкг)
3. **Кальций + витамин D_3 витрум**	Кальция карбонат	1250	500	200 ME (5 мкг)
4. **Комплевит кальций D_3**	Карбонат кальция	1250	500	200 ME (5 мкг)
5. **Натекаль D_3**	Карбонат кальция	1500	600	400 ME (10 мкг)
6. **Кальций-актив**	Карбонат кальция	500	50	50 ME
7. **Витрум кальциум**	Карбонат кальция	1570	600	200 ME (5 мкг)
8. **Кальций-D_3-мик-форте**	Кальция карбонат	416,3	166,7	133,4 ME
9. **Кальций-D_3-мик**	Кальция карбонат	416,3	166,7	66,7 ME
10. **Кальцивид**	Кальция карбонат	1500	600	200 ME (5 мкг)

нированные препараты кальция представлены в **табл. 74.16**.

Наиболее изученным с позиций доказательной медицины и наиболее оптимальным является препарат кальций-D_3-никомед. Для лечения остеопороза больше всего подходит форма форте, которая применяется обычно по 1 таблетке 2–3 раза в день во время еды. Широкое применение получил также кальцивид, используется для лечения остеопороза по 1 таблетке 2–3 раза в день.

Дозирование комбинированных препаратов кальция производится с учетом изложенных выше рекомендаций по нормативам потребления кальция для лиц различного возраста. Обычно переносимость препаратов кальция хорошая, редко бывают побочные эффекты: запор, метеоризм, чувство тяжести в подложечной области. Лечение следует проводить с учетом наличия факторов риска развития нефролитиаза или уже имеющихся камней в мочевыводящих путях. Следует периодически проверять содержание кальция в крови, перед началом и в ходе лечения проводить ультразвуковое исследование мочевыводящих путей. Обычно рекомендуется разовая доза препарата кальция не больше 600 мг по элементарному кальцию.

Существуют многочисленные доказательства эффективности комбинированной терапии кальцием и витамином D. Здесь отметим лишь исследование, проведенное M. Chapuy и соавт. (1992, 1994). Были обследованы 3 тыс. человек в возрасте от 69 до 106 лет, проживавших в домах престарелых. Они были рандомизированы на 2 группы: одна группа получала плацебо, вторая — 1,2 г кальция и 800 ME витамина D в сутки. Через 18 месяцев лечения в группе, получавшей кальций и витамин D, отмечен прирост минеральной плотности костей на 2,7 % в шейке бедра, а в контрольной группе (плацебо) она, наоборот, снизилась на 4,6 %. Через 3 года лечения вероятность переломов позвонков снизилась на 24 %, а шейки бедра — на 29 %.

В 1997 г. были опубликованы результаты исследования Dawson-Hughes и соавт. Установлено, что дополнительное применение 500 мг кальция и 700 ME витамина D привело к приросту минеральной плотности шейки бедра и поясничных позвонков на 1 % через 3 года от начала лечения. В группе пациентов, получавших указанную терапию, невертебральные переломы наблюдались у 5,9 %, а в группе плацебо — у 12,9 %.

Комплексные препараты, содержащие соль кальция, витамин D и микроэлементы

Комплексные препараты кальция представлены в **табл. 74.17**.

Какую роль играют микроэлементы в состоянии костной ткани и насколько оправдано их включение в препараты кальция и витамина D?

Существует тесная взаимосвязь между обменом кальция и магния. В. К. Казимирко и соавт. (2004) указывают, что *недостаток магния* в пище сопровождается:

- уменьшением всасывания кальция в кишечнике;
- снижением биодоступности кальция;

https://t.me/medknigi

Таблица 74.17. Комплексные препараты, содержащие соль кальция, витамин D и микроэлементы

Препарат	Соль кальция	Количество в мг в 1 таблетке	Содержание элементарного Са в мг в 1 табл.	Витамин D_3	Другие компоненты (микроэлементы)
1. **Кальцемин**	Кальция цитрат Кальция карбонат	842 202	250	50 МЕ	Бор – 50 мкг Цинк – 2 мг Медь – 0,5мг Марганец – 0,5 мг
2. **Кальцемин адванс**	Кальция цитрат Кальция карбонат	217 1312	500	200 МЕ	Бор – 250 мкг Цинк – 7,5 мг Медь – 1мг Марганец – 1,8 мг Магний – 40 мг
3. **Остеомаг Витрум**			600	200 МЕ	Магний – 40 мг Цинк – 7,5 мг Медь – 1 мг Марганец – 1,8 мг Бор – 0,25 мг Карбонат магния – 80 мг
4. **Остеомаг Витрум форте**			500	400 МЕ	Магний – 300 мг Цинк – 15 мг Медь – 1 мг Марганец – 2 мг Бор – 0,25 мг
5. **Остеокеа**	Карбонат кальция	1000 мг	400	100 МЕ	Гидроксид магния – 372 мг Сульфат цинка – 22 мг

- гипокальциемией;
- снижением уровня паратгормона и кальцитриола в крови;
- увеличением количества остеокластов и участков костной резорбции;
- развитием рахита, остеопороза.

Исходя из вышеизложенного, включение небольших количеств магния в препараты кальция может считаться целесообразным. К тому же следует отметить, что магний снижает риск образования кальций-оксалатных камней, препятствует деминерализации костей, тормозит отложение кальция в стенках сосудов.

На состояние костной ткани определенное влияние оказывает также марганец. *Дефицит марганца* обусловливает:

- снижение содержания в костной ткани кислых мукополисахаридов, глюкозамина, галактозамина;
- замедление роста костей;
- укорочение длинных костей скелета, нарушение роста, задержку окостенения, искривление костей и позвоночника;
- остеопороз, замедление сращения костей;
- нарушение продукции половых гормонов, что опосредованно способствует развитию остеопороза.

Предполагается, что включение марганца в препараты кальция будет способствовать в первую очередь улучшению синтеза гликозаминогликанов в костной ткани.

Медь принимает участие в синтезе составных компонентов, матрицы хрящевой и костной ткани, эластина и коллагена. Сформировалась точка зрения, что дефицит меди в организме пациента может сопровождаться нарушением метаболизма костной ткани, в частности, эластина и коллагена, и способствовать развитию остеопороза, в том числе постменопаузального. В. К. Казимирко и соавт. (2004) указывают, что недостаточное поступление меди сопровождается нарушением функции как остеобластов, так и остеокластов, а также процессов ремоделирования костей.

На состояние костной ткани активное влияние оказывает также *цинк*, в частности, активируя синтез половых гормонов. Известно, что при дефиците цинка в организме нарушается развитие скелета, рост детей (В. И. Смоляр, 1989) и их половое развитие. Цинк способствует также проявлению анаболического действия инсулина, что является важным для нормального развития костей. Имеются сообщения о высоких показателях экскреции цинка с мочой у пациенток с

https://t.me/medknigi

постменопаузальным остеопорозом, что можно расценить как признак повышенного выделения цинка из организма, что создает предпосылки к развитию его дефицита. Следует также учесть, что цинк обеспечивает активность более 200 ферментов, в том числе и щелочной фосфатазы, участвует в синтезе белков, способствуя росту и восстановлению клеток.

Влияние микроэлемента *бора* на костную ткань изучено недостаточно. Однако достаточное поступление его в организм имеет профилактическое значение в плане развития остеопороза. Бор регулирует активность паратгормона и через него — обмен кальция, фосфора и магния, холекальциферола. Имеются указания, что бор может оказывать влияние на фосфатно-кальциевый обмен даже независимо от кальцитриола (активной формы витамина D_3).

В данном разделе обсуждены только аспекты влияния некоторых микроэлементов на состояние костной ткани. Другие многочисленные эффекты микроэлементов и их роль в жизнедеятельности человека в этой главе не рассматриваются.

Следует отметить, что большой доказательной базы о необходимости обязательного включения цинка, меди, бора, марганца, магния в препараты, содержащие кальций, для лечения остеопороза нет. Однако, учитывая вышеизложенные аспекты влияния названных элементов на костную ткань, включение их в препараты, содержащие кальций, возможно, оправдано.

Суточные дозы препаратов кальция в сочетании с микроэлементами соответствуют приведенным ранее нормативам суточного потребления кальция и витамина D.

Наиболее широко применяемым препаратом из этой группы является кальцемин, сочетающий в себе цитрат и карбонат кальция, витамин D_3 и остеохондропротекторные микроэлементы для формирования и обновления костной, хрящевой ткани и пародонта.

Для лечения остеопороза кальцемин применяется следующим образом. Вначале назначаются болюсные курсы кальцемина-адванс по 1–2 таблетки 2 раза в сутки в течение 1–2 месяцев, затем продолжается лечение кальцемином по 1 таблетке 2–3 раза в день в течение длительного периода времени (в течение 1 года и более) на фоне применения антиостеопоротических препаратов и кальциевой диеты. В. В. Поворознюк и соавт. (2001, 2002) показали значительное уменьшение болевого синдрома и улучшение показателей костной денситометрии после 1-годичного лечения кальцемином больных остеопорозом позвоночника.

Для профилактики остеопороза рекомендуется принимать кальцемин по 1 таблетке 2 раза в сутки или кальцемин-адванс по 1 таблетке 1 раз в сутки 1,5 месяца 2 раза в год, либо в течение всего времени действия факторов риска.

Препараты витамина D

Все препараты витамина D подразделяются следующим образом:

I. По происхождению

1. Природные формы витамина D
 - 1.1. Препараты витамина D_2 (эргокальциферол)
 - 1.2. Препараты витамина D_3 (холекальциферол)
2. Структурные аналоги и активные метаболиты

II. По силе биологического действия (эффекта)

1. Препараты, обладающие умеренной активностью
 - 1.1. Нативный (природный) витамин D_3 (холекальциферол);
 - 1.2. Нативный (природный) витамин D_2 (эргокальциферол);
 - 1.3. Аналог витамина D_2 (дигидротахистерол)
2. Препараты, обладающие высокой активностью (активные метаболиты витамина D_3)
 - 2.1. Кальцитриол [(1,25-$(OH)_2D_3$];
 - 2.2. Альфакальцидол [1α-$(OH)D_3$].

Препараты витамина D проявляют многогранные эффекты, но положительное влияние при остеопорозе обусловлено следующими механизмами действия:

- усиление реабсорбции кальция в кишечнике;
- угнетение повышенной костной резорбции;
- нормализация костного ремоделирования и уменьшение вымывания кальция из костей;
- подавление избыточной секреции паратгормона (повышение его продукции играет большую роль в патогенезе остеопороза);
- усиление функции остеобластов в связи с повышением синтеза трансформирующего фактора роста-β и инсулиноподобного фактора роста II (эти цитокины стимулируют пролиферацию и дифференцировку остеобластов) и увеличением количества рецепторов остеобластов к инсулиноподобному фактору роста I (этот фактор роста стимулирует активность остеобластов).

С позиций доказательной медицины установлены следующие эффекты препаратов—активных метаболитов при остеопорозе:

- замедляют скорость костных потерь;
- уменьшают частоту переломов тел позвонков и внепозвоночных переломов (кроме переломов шейки бедра) у пациентов с первичным

остеопорозом и глюкокортикостероидным остеопорозом;
- альфакальцидол снижает риск переломов при глюкокортикостероидном остеопорозе более эффективно по сравнению с активным витамином D.

Препараты витамина D с высокой активностью

Кальцитриол (рокальтрол, остеотриол) — выпускается в капсулах по 0,25 мкг и 0,5 мкг. Время полувыведения препарата составляет 3–6 часов, длительность действия — около 3–5 суток.

Кальцитриол является активным метаболитом витамина D_3 и обладает высокой биологической активностью. В организме человека он образуется в почках из своего предшественника 25-гидроксихолекальциферола. В данном случае речь идет о кальцитриоле как лекарственном препарате, исходно являющемся активным метаболитом витамина D_3. Под влиянием кальцитриола усиливается всасывание кальция и фосфатов в кишечнике и их реабсорбция в проксимальных канальцах почек, подавляется чрезмерная секреция паратгормона, стимулируется активность остеобластов, оптимизируется минерализация костной ткани. После приема внутрь кальцитриол быстро всасывается в тонкой кишке, через 2–6 часов создается его максимальная концентрация в крови, период полувыведения препарата составляет 3–6 часов, длительность действия около 2–3 суток. В связи с тем, что в отличие от природного витамина D_3 кальцитриолу не требуется предварительного превращения в биологически активную форму (он изначально активен), повышение кишечной абсорбции кальция под влиянием кальцитриола происходит уже через 2–6 часов после приема.

Для лечения остеопороза, в частности постменопаузального, препарат применяется по 0,25 мкг 2 раза в день, возможно повышение суточной дозы до 1 мкг. Подбор дозы производится под контролем содержания кальция в крови через 2 недели от начала лечения, далее 1 раз в месяц.

Альфакальцидол (альфа D_3, оксидевит этальфа) выпускается в следующих формах:
- *альфа-D_3* — в капсулах по 0,25 и 1 мкг;
- *этальфа* — в капсулах по 0,25, 0,5 и 1 мкг; в растворе для приема внутрь 2 мкг/мл во флаконе по 20 мл; в растворе для внутривенных инъекций 2 мкг/мл ампулы содержат 0,5 и 1 мл препарата.
- *оксидевит* — в капсулах по 0,25 мкг.

Альфакальцидол является пролекарством, в печени и в меньшей мере в костной ткани превращается в активный метаболит кальцитриол, который увеличивает всасывание кальция и фосфатов в кишечнике, повышает их содержание в крови, уменьшает остеомаляцию, способствует минерализации костной ткани. В связи с тем, что биотрансформация алькафальцидола происходит только в печени, а не в почках, использование его возможно даже при умеренной патологии почек. Препарат метаболизируется медленно (в течение 8–12 часов), что снижает риск развития гиперкальциемии. Продолжительность действия альфакальцидола около 48 часов.

Для лечения остеопороза (постменопаузального, сенильного, глюкокортикостероидного) назначается в дозе 0,5–1,0 мкг/сут под контролем содержания кальция в крови.

В связи с тем, что активные метаболиты витамина D_3 создают определенный риск гиперкальциемии и гиперкальциурии, применение этих препаратов для лечения остеопороза считается целесообразным и оправданным при невозможности применения препаратов 1-го ряда (бисфосфонатов и других средств) и отсутствии мочекаменной болезни. Лечение активными метаболитами витамина D_3 проводится в сочетании с приемом 1000 мг кальция в сутки.

В ходе лечения активными метаболитами витамина D_3 необходимо контролировать уровень кальция и креатинина в крови и величину экскреции кальция с мочой, причем в течение первых 2-х месяцев лечения эти исследования необходимо производить каждые 2 недели. При обнаружении гиперкальциемии, гиперкальциурии (350 мг/сут или > 8,7 ммоль/сут) или повышении в крови уровня креатинина дозу кальция необходимо снизить до 600 мг в сутки. Если все-таки гиперкальциемия, гиперкальциурия сохраняются, следует вдвое уменьшить суточную дозу активных метаболитов витамина D_3.

Препараты активных метаболитов витамина D_3 в целом являются хорошо переносимыми и безопасными лекарственными средствами. Однако у некоторых пациентов возможно развитие следующих побочных эффектов:
- гиперкальциемия и гиперфосфатемия, что проявляется клинически общей слабостью, головными болями, вялостью и сонливостью, сухостью во рту, дисфункцией кишечника (запоры или диарея), болями в эпигастрии, миалгиями, артралгиями;
- кожный зуд;
- ощущение сердцебиений.

Указанные побочные эффекты развиваются у 0,5–1,5 % пациентов. При применении высоких

https://t.me/medknigi

Таблица 74.18. Патогенетическое лечение остеопороза

Лекарственные средства		
Ингибирующие резорбцию кости	**Стимулирующие костеобразование**	**Многопланового действия**
1. Эстрогены и эстроген-гестагенные препараты 2. Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов 3. Бисфосфонаты 4. Кальцитонины 5. Препараты кальция 6. Деносумаб	1. Паратгормон (низкие дозы) 2. Фрагменты человеческого паратгормона • ПТГ 1-84 • ПТГ 1-34 3. Соматотропный гормон 4. Анаболические стероиды 5. Андрогены 6. Фториды	1. Стронция ранелат – бивалос 2. Витамин D и его активные метаболиты 3. Оссеин – гидроксиапатитный комплекс (остеогенон) 4. Иприфлавон (остеохин) 5. Комбинированные препараты кальция и витамина D_3 6. Тиазидные диуретики

доз активных метаболитов витамина D_3 возможно его накопление в жировой и мышечной ткани, особенно при длительном применении, что увеличивает риск развития гиперкальциемии и кальциурии и создает опасность развития нефролитиаза.

В ходе лечения активными метаболитами витамина D_3 целесообразно осуществлять периодический ЭКГ-контроль, что позволяет заподозрить наличие гиперкальциемии. ЭКГ-признаками гиперкальциемии являются:

- укорочение интервала Q-T за счет более раннего начала зубца T, хотя продолжительность зубца T в целом может увеличиться;
- снижение амплитуды зубца T, его закругленность, двухфазность, нередко зубец T становится отрицательным;
- тенденция к синусовой брадикардии (непостоянно), замедление атриовентрикулярной проводимости (увеличение продолжительности интервала P-Q).

Препараты витамина D с умеренной активностью

Холекальциферол — нативный витамин D_3, выпускается в виде следующих препаратов:

- *Вигантол* — масляный раствор витамина D_3 для приема внутрь во флаконах по 10 мл, в 1 мл (30 капель) содержится 20 000 МЕ витамина D_3;
- *Аквадетрим* (витамин D_3) — выпускается во флаконах по 10 мл. В 1 мл содержится 15000 МЕ витамина D_3, в 1 капле 500 МЕ.
 Вигантол и витамин D_3 назначаются внутрь с учетом физиологической потребности в витамине D_3 (см. выше), обычно эта доза составляет 1–2 капли в сутки, одновременно при этом принимается кальций.
- *Витамин D_3 БОН* — выпускается в виде масляного раствора для приема внутрь и для внутримышечных инъекций по 1 мл, в котором содержится 200000 МЕ (5 мг) витамина D_3.

Для лечения остеопороза и остеомаляции витамин D_3 БОН назначается по 5 мг (1 мл) внутрь или внутримышечно 1 раз в 15 дней в течение 3 месяцев и дольше (одновременно принимают препараты кальция внутрь).

Эргокальциферол — нативный витамин D_2, выпускается в следующих лекарственных формах:

- Драже по 500 МЕ в 1 драже;
- Капсулы по 500 или 1000 МЕ в 1 капсуле;
- Капли для приема внутрь в виде 0,5 % масляного и спиртового раствора и в виде 0,0625 % масляного раствора.

В 1 мл 0,0625 % масляного раствора содержится 25 000 МЕ (в 1 капле 625 МЕ).

В 1 мл 0,5 % раствора содержится 200 000 МЕ (в 1 капле масляного раствора 5000 МЕ, в 1 капле спиртового раствора 4 000 МЕ).

В печени и почках эргокальциферол подвергается метаболизму (см. рис. 74.3) с образованием в конечном итоге активного метаболита кальцитриола, биологические эффекты которого описаны выше.

Для лечения остеопороза эргокальциферол применяется в суточной дозе 800 МЕ в сочетании с препаратами кальция. Дозировать эргокальциферол трудно в связи с большим содержанием препарата даже в 1 капле спиртового или масляного раствора. Наиболее удобными являются драже или капсулы эргокальциферола.

Следует еще раз подчеркнуть, что гораздо чаще для лечения остеопороза используются активные метаболиты витамина D_3 — альфакальцидол и кальцитриол в сочетании с препаратами кальция.

https://t.me/medknigi

Однако наиболее удобно и рационально применять, конечно, готовые комбинированные препараты, содержащие оптимальные дозы кальция и витамина D_3 (кальций-D_3-никомед, кальцемин, кальцивид).

В ходе лечения нативными формами витамина D_{2-3} и активными метаболитами витамина D_3 необходимо следить за появлением возможных симптомов передозировки витамина D.

Ранние симптомы передозировки витамина D обусловлены гиперкальциемией:

- боли в костях;
- нарушение функции кишечника (диарея или запор);
- сонливость;
- сухость во рту;
- головная боль;
- жажда;
- поллакиурия/никтурия;
- полиурия;
- нарушение сердечного ритма;
- металлический привкус во рту;
- снижение аппетита;
- миалгии;
- тошнота или рвота;
- кожный зуд;
- выраженная общая слабость.

Поздние симптомы передозировки витамина D, обусловленные гиперкальциемией:

- боли в костях;
- помутнение мочи и появление в ней белка, цилиндров, увеличенного количества лейкоцитов;
- конъюнктивит;
- снижение полового влечения;
- повышение температуры тела;
- повышение артериального давления;
- повышение чувствительности глаз к свету;
- зуд кожи;
- сонливость;
- анорексия;
- тошнота, рвота;
- возможно появление симптоматики панкреатита;
- выраженные миалгии;
- изменения психики и настроения;
- похудание.

Симптомы хронической передозировки витамина D (хронической интоксикации):

- кальциноз мягких тканей, почек, легких, кровеносных сосудов;
- артериальная гипертензия;
- почечная и сердечная недостаточность,
- выраженные нарушения сердечного ритма.

При появлении симптомов передозировки витамина D лечение необходимо прекратить. В тяжелых случаях интоксикации витамином D проводятся интенсивная диуретическая терапия, лечение кальцитонином, глюкокортикоидами, при почечной недостаточности показан гемодиализ.

Патогенетическое лечение остеопороза

Патогенетическое лечение остеопороза позволяет добиться основных целей: прекратить потерю костной массы, предотвратить развитие переломов костей, улучшить качество жизни больных. Средства патогенетического лечения активно влияют на костное ремоделирование, стимулируют костеобразование, ингибируют резорбцию кости. Средства патогенетического лечения остеопороза представлены в **табл. 74.18**.

Препараты кальция и витамина D и активные метаболиты витамина D рассмотрены выше. В дальнейшем обсуждение препаратов патогенетического лечения будет проводиться с учетом уровней доказательности, принятых в рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу (**табл. 74.19**).

Лекарственные средства, ингибирующие резорбцию кости

Эстрогены и эстроген-гестагенные препараты (заместительная гормональная терапия)

Как известно, дефицит эстрогенов является важнейшим патогенетическим фактором постменопаузального остеопороза (**рис. 74.4**). Наличие рецепторов к эстрогенам установлено на остеобластах, остеокластах, остеоцитах. Эстрогены оказывают следующие влияние на костную ткань:

- снижают повышенный синтез паратгормона и предотвращают его резорбтивное влияние на кость, уменьшают резорбтивное действие на кости кальцитриола;
- увеличивают продукцию кальцитонина, что способствует включению в костную ткань кальция и уменьшает выраженность резорбтивных процессов в костях:
- ингибируют образование остеокластов из предшествующих клеток и уменьшают секрецию остеокластами ферментов, участвующих в резорбции костной ткани — катепсина-L, β-глюкуронидазы, лизоцима, катепсина B;
- увеличивают количество и размеры остеобла-

https://t.me/medknigi

Таблица 74.19. Уровни доказательности в рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу (2009)

Уровень доказательности	Характеристики
А	• Высококачественный метаанализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на всю соответствующую популяцию
В	• Высококачественный (++) обзор или систематический обзор когортных исследований или исследований случай-контроль • Высококачественное (++) когортное исследование или исследование случай-контроль с очень низким уровнем систематической ошибки или • РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на всю популяцию
С	• Когортное исследование или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки (+), результаты которого могут быть распространены на всю популяцию или • РКИ с очень низким или невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть непосредственно распространены на всю популяцию
D	• Описание серии случаев или • Неконтролируемое исследование или • Мнение экспертов

Примечание РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

стов, ингибируют активность остеокластстимулирующего фактора остеобластов и повышают активность остеокластингибирующего фактора остеобластов);
- усиливают разрушение остеокластов;
- стимулируют синтез остеобластами факторов, активирующих костеобразование: инсулиноподобных факторов, остеопротегерина, трансформирующего фактора роста-β и ингибируют продукцию RANKL (лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-бета) и интерлейкина-1, которые вызывают резорбцию костной ткани.

Учитывая вышеизложенные аспекты действия эстрогенов на костную ткань (в первую очередь антирезорбтивное действие), понятно, что дефицит эстрогенов является ведущим фактором развития постменопаузального остеопороза.

Имеются многочисленные публикации о результатах исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, свидетельствующих о положительном влиянии заместительной гормональной терапии на состояние костной ткани женщин с постменопаузальным остеопорозом Детальный анализ рандомизированных исследований, посвященных этой проблеме, сделан в клинических рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу 2009 г. под редакцией профессора О. М. Лесняк и профессора Л. И. Беневоленской. Указывается, что заместительная гормональная терапия предотвращает потерю костной массы у женщин в постменопаузе, а у 95 % женщин еще и увеличивает минеральную плотность костей. Практически во всех проанализированных работах отмечен прирост костной массы в поясничном отделе позвоночника на 2–6 % за 12 месяцев, в бедренной кости — не более 3 %. В метаанализе Wells и соавт. (2002) отмечено достоверное повышение минеральной плотности костной ткани во всех отделах скелета. Эффект заместительной гормональной терапии особенно выражен, если ее начинают как можно раньше после наступления менопаузы. Наряду с этим подчеркивается, что защитный эффект эстрогенов непродолжителен, по сути он заканчивается сразу же после прекращения лечения эстрогенами. Наряду с этим имеются исследования (например, Heikkinen и соавт., 2008), в которых показано, что после длительного многолетнего применения эстрогенов и их отмены минеральная плотность костей хотя и начинает сразу снижаться, но все-таки еще несколько превышает в течение года показатели до лечения.

Важным является также и тот факт, что заместительная терапия, применяющаяся в постменопаузальном периоде на протяжении 3–5 лет, уменьшает риск переломов в целом на 24 %, переломов позвоночника и шейки бедра — на 34 % (исследование WHI — Women Health Initiative. Anderson, 2004).

Сегодня уже никто не сомневается в положительном влиянии гормональной заместительной

https://t.me/medknigi

Таблица 74.20. Достоинства и недостатки гормональной заместительной терапии согласно исследованию WHI

Достоинства	Недостатки
• Уменьшение риска переломов бедра и позвоночника на 34%, других переломов – на 24%; эффект наибольший при назначении гормональной заместительной терапии сразу же после менопаузы • Нивелирование симптомов климактерического синдрома • Уменьшение числа случаев рака прямой кишки на 37%	• Увеличение глобального индекса риск/польза на 15% (в сторону риска) • Увеличение риска ИБС на 29% • Увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний на 22% • Увеличение риска инсультов на 41% • Увеличение риска рака молочной железы на 26% • Увеличение риска тромбоэмболии и тромбозов глубоких вен на 111%

терапии на костную ткань и протективный ее эффект в отношении переломов у женщин в постменопаузальном периоде. Однако назначение заместительной гормональной терапии при постменопаузальном остеопорозе сдерживается опубликованными результатами некоторых длительных проспективных исследований, в которых установлено повышение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и рака молочной железы. Особенно наглядно это было продемонстрировано в исследовании WHI (Women's Health Initiative), которое является проспективным, многоцентровым, рандомизированным, плацебоконтролируемым. Это исследование включало 27000 женщин. Из них 16000 женщин находились в постменопаузальном периоде и получали лечение эстрогенами и гестагенами, остальные женщины (пациентки с удаленной ранее маткой) получали только эстрогены. Исследование было запланировано на срок 8 лет, однако через 5,2 года этический комитет прекратил исследование досрочно в связи с возрастанием риска сердечно-сосудистых неблагоприятных событий и рака молочной железы, несмотря на достоверное уменьшение риска переломов бедра, позвоночника и переломов других локализаций. Общее соотношение риск/польза (глобальный индекс) оказался увеличенным на 15 % в сторону риска, в связи с чем Американское Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами запретило применение эстроген-гестагенных препаратов только для профилактики и лечения

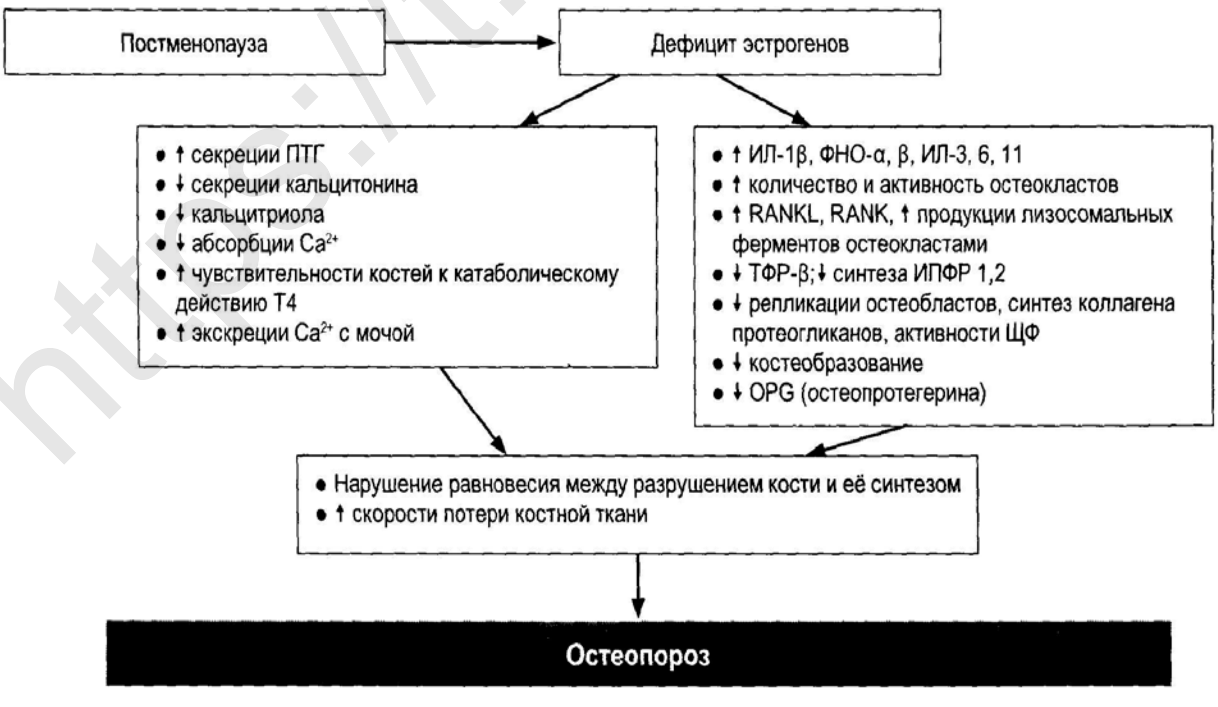


Рис. 74.4. Патогенез постменопаузального остеопороза.

https://t.me/medknigi

остеопороза у женщин в средней и поздней постменопаузе (при отсутствии других показаний) и разрешило проводить заместительную гормональную терапию короткое время в ранней постменопаузе при наличии климактерических проявлений и урогенитальных расстройств.

Достоинства и недостатки гормональной заместительной терапии согласно исследованию WHI представлены в **табл. 74.20**.

В последующем результаты исследования WHI неоднократно подвергались ревизии и повторным анализам, были выявлены методологические неточности в организации этого исследования и подразделении обследованных лиц на группы. Таким образом, становится понятной необходимость пересмотра многих положений исследования WHI, в частности, критического анализа вывода об обязательном увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений при проведении гормонально-заместительной терапии. К тому же в последние годы появились работы, в которых не подтверждается вывод об увеличении сердечно-сосудистого риска при проведении заместительной терапии.

В 2005 г. опубликован обзор Farquhar и соавт., включающий 15 рандомизированных контролируемых исследований (35 089 женщин в возрасте 41–91 год, получивших заместительную гормональную терапию не менее 1 года). Было показано отсутствие различий в отношении смертности от ИБС и инсульта, рака молочной железы и других злокачественных новообразований в группах плацебо и получавших заместительную гормональную терапию. Большой интерес представляют результаты когоротного исследования Nurses' Health Study (1976–2000 г., 121700 женщин в постменопаузе), в котором установлено снижение частоты ИБС среди пациенток, получавших заместительную гормональную терапию, по сравнению с женщинами, ее не получавшими.

В последние годы большинством авторов (на основании анализа большого количества рандомизированных контролируемых исследований) сделан вывод о том, что наиболее существенными факторами, обусловливающими эффект заместительной гормональной терапии, являются возраст женщины на момент начала терапии и длительность менопаузы менее 10 лет (Pines и соавт., 2008). Последние рандомизированные контролируемые исследования показали, что заместительная гормональная терапия у женщин старше 60 лет не приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и даже повышает риск инсульта и венозных тромбоэмболий в этом возрасте.

Большой интерес для практического врача представляют самые последние обновленные рекомендации Международного Общества по Менопаузе (2008), основные положения этих рекомендаций сводятся к следующему:

- женщинам в постменопаузе в возрасте до 59 лет может быть назначена заместительная гормональная терапия с целью профилактики остеопороза, независимо от наличия климактерических симптомов, но при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений;
- перед назначением заместительной гормональной терапии необходимо провести тщательный анализ и оценку соотношения индивидуальный риск/польза;
- необходимо снижать применяемые дозы эстрогенов с учетом возраста пациенток.

Подводя итог обсуждению проблемы целесообразности и безопасности заместительной гормональной терапии при постменопаузальном остеопорозе, необходимо отметить следующее:

- заместительная гормональная терапия ингибирует резорбтивные процессы в костной ткани, повышает минеральную плотность кости, причем эти положительные эффекты коррелируют с длительностью гормональной терапии;
- эффективность заместительной гормональной терапии повышается при одновременном применении препаратов кальция (800–1200 мг/сут), витамина D (400–800 МЕ/сут) и физической нагрузке;
- заместительная гормональная терапия снижает риск переломов, связанных с остеопорозом;
- заместительная гормональная терапия высокоэффективна в профилактике остеопороза, но недостаточно эффективна в его лечении;
- у здоровых женщин в возрасте до 59 лет заместительная гормональная терапия не повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, но и не обладает кардиопротективным действием у женщин, уже имеющих сердечно-сосудистую патологию;
- длительное лечение гормональными препаратами, начатое в перименопаузе и ранней постменопаузе, не оказывает влияния на смертность от ишемической болезни сердца, инсульта, злокачественных новообразований, риск рака молочной железы не увеличивается в течение 5 лет проведения заместительной гормональной терапии.

В рекомендациях Российской Ассоциации по остеопорозу (2009) сформулированы следующие положения, которыми следует пользоваться практическому врачу при решении вопроса о гормональной заместительной терапии при постменопаузальном остеопорозе (в скобках приведен уровень доказательности).

Таблица 74.21. Результаты лечения остеопороза селективным модулятором эстрогеновых рецепторов ралоксифеном*

- ↓ частоты новых переломов тел позвонков на 30% у лиц с предшествующими переломами и на 50% у лиц без переломов
- ↑ МПКТ в поясничных позвонках и в шейке бедра
- Лечение в течение 1 года – ↓ риска переломов позвонков на 38%, в течение 3 лет – 41%
- ↓ частоты эстрогензависимого рака молочной железы на 84%
- ↓ общего ХС и ХСЛПНП
- ↓ риска новых случаев ССЗ на 62% (только у женщин с высоким риском ССЗ)
- Частота тромбозов такая же, как при ЗГТ (противопоказан при склонности к тромбозам)
- Не доказана возможность предупреждения внепозвоночных переломов

Примечания: *По данным исследования MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) лечение более 7500 женщин с постменопаузальным остеопорозом в течение 3 лет (Delmas и соавт., 2002); ↑ – увеличение, ↓ – уменьшение.

1. Назначение ЗГТ женщинам в возрасте 60 лет и старше (длительность постменопаузы более 10 лет) нецелесообразно (A).
2. Женщинам в постменопаузе до 60 лет ЗГТ может назначаться с целью профилактики остеопороза, независимо от наличия климактерических симптомов при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений (D).
3. Вопрос о назначении и длительности ЗГТ решается гинекологом индивидуально для каждой пациентки с учетом противопоказаний и возможного риска осложнений (D).

Эти же положения сформулированы в Консенсусе по применению заместительной гормональной терапии при остеопорозе Президиума Российской ассоциации по остеопорозу:

- Препараты ЗГТ не рекомендованы только для терапии ПМО, несмотря на доказанную возможность предотвращения переломов костей.
- Они показаны для профилактики ПМО у женщин в ранней постменопаузе с климактерическими или урогенитальными симптомами на срок не более 3 лет при отсутствии противопоказаний под жестким контролем УЗИ, маммографии, ЭКГ, коагулограммы.

Выбор препарата для гормональной заместительной терапии, решение вопроса о его дозировке производится обязательно совместно с гинекологами, поэтому методика заместительной терапии здесь не обсуждается. В ходе лечения эстрогенами необходим следующий мониторинг: осмотр гинеколога 1 раз в 6 месяцев; анализ крови на содержание холестерина, аминотрансфераз, коагулограмма — 1 раз в 6 месяцев; УЗИ матки и яичников; маммография — 1 раз в год.

В Европейском руководстве по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постклимактерическом возрасте (2008) указывается, что в большинстве стран гормонально-заместительная терапия рекомендуется только для лечения климактерического синдрома в минимально допустимых дозах и в течение ограниченного периода времени. Гормонально-заместительная терапия уже не рекомендуется в качестве первичного средства профилактики и лечения остеопороза.

Лечение селективными модуляторами эстрогенных рецепторов

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов — это химические соединения негормональной природы, которые связываются с рецепторами эстрогенов и проявляют себя в костной ткани аналогично эстрогенам (являются агонистами эстрогеновых рецепторов), а в эндометрии и ткани молочных желез проявляют себя как антагонисты эстрогенов (являются антагонистами эстрогеновых рецепторов в этих органах).

Из этого определения следует, что селективные модуляторы эстрогенных рецепторов влияют на костную ткань аналогично эстрогенам (см. выше), в частности, проявляют антирезорбтивный эффект, нормализуют показатели липидного обмена и в то же время, в отличие от эстрогенов, не оказывают пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы (то есть не вызывают менструальноподобных кровотечений, опухолевых заболеваний).

В настоящее время известны следующие селективные модуляторы эстрогенных рецепторов: ралоксифен, тамоксифен, левомелоксифен, дролоксифен. Однако для лечения остеопороза пока рекомендуется только ралоксифен, который наиболее изучен и наиболее эффективен. Эффективность лечения постменопаузального остеопороза ралоксифеном представлена в **табл. 74.21**.

Анализ результатов исследования MORE, метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований (Cranney и соавт., 2002), исследо-

https://t.me/medknigi

вания RUHT (The Raloxifene Use for Heart Trial, Ensrud и соавт. 2008) и других работ позволил установить следующие важные положения в отношении лечения постменопаузального остеопороза **ралоксифеном**:

- ралоксифен достоверно проявляет антирезорбтивное влияние на костную ткань, увеличивает минеральную плотность позвонков и шейки бедра, эффективно предупреждает переломы тел позвонков у женщин в постменопаузальном периоде;
- ралоксифен не предупреждает развитие внепозвоночных периферических переломов;
- снижает частоту развития рака молочной железы у женщин с постменопаузальным остеопорозом и не увеличивает риск развития рака матки или гиперплазии эндометрия;
- не снижает частоту и выраженность приливов крови в менопаузе;
- ралоксифен может увеличить риск венозных тромбоэмболий;
- не увеличивает частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний, а у женщин с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний уменьшает риск развития новых случаев этих заболеваний;
- снижает содержание в крови холестерина, ХСЛПНП и фибриногена;
- эффективность и безопасность лечения ралоксифеном определена для 8-летнего срока лечения.

В клинических рекомендациях «Остеопороз» Российской ассоциации по остеопорозу 2009 г. отношение к ралоксифену сформулировано следующим образом:

- ралоксифен — препарат первой линии для профилактики постменопаузального остеопороза (уровень доказательности А);
- ралоксифен — препарат второй линии для лечения постменопаузального остеопороза (уровень доказательности А), так как не доказана возможность препарата предотвращать внепозвоночные переломы.

Ралоксифен (эвиста) — выпускается в таблетках по 60 мг, назначается внутрь по 1 таблетке 60 мг 1 раз в день длительно одновременно с препаратами кальция прежде всего с целью профилактики остеопороза в постменопаузальном периоде. Не рекомендуется одновременно проводить заместительную гормональную терапию.

Переносимость препарата хорошая, не вызывает пролиферации эндометрия, увеличения размеров матки, кровянистых выделений (менструальноподобных) и гиперплазии молочных желез. Ралоксифен не предотвращает развития и не уменьшает выраженности вегетативных климактерических симптомов и приливов крови.

При лечении ралоксифеном возможны следующие *побочные явления*:

- тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболические осложнения (риск выше в первые 4 месяца лечения);
- расширение сосудов нижних конечностей, появление периферических отеков;
- усиление или появление приливов;
- болезненные спазмы мускулатуры нижних конечностей;
- редко артериальная гипертензия, головная боль.

Противопоказаниями к назначению ралоксифена являются:

- гиперчувствительность;
- тромбофилия;
- наличие тромбозов вен, тромбоэмболия (в том числе в анамнезе);
- печеночная недостаточность;
- выраженное нарушение функции почек;
- рак матки, рак молочной железы.

Второй селективный модулятор эстрогенных рецепторов **тамоксифен**. На фоне приема тамоксифена уменьшается потеря костной ткани у женщин в постменопаузе при наличии или без рака молочной железы по сравнению с плацебо. Однако установлена лишь незначительная тенденция к снижению риска переломов у женщин в постменопаузе после 4 лет приема препарата (Fisher и соавт., 1998). В связи с этим тамоксифен сегодня не рекомендуется для лечения остеопороза. Главное достоинство препарата — сокращение на 45 % риска развития рака молочной железы у женщин из группы повышенного риска.

Основным показанием к назначению тамоксифена в настоящее время являются рак молочной железы и его первичная профилактика, рак матки, рак предстательной железы (устойчивый к другим лекарственным средствам), рак поджелудочной железы, описано применение при первичном раке печени. Назначают препарат также при ановуляторном бесплодии, гинекомастии, масталгии.

Лечение бисфосфонатами

Бисфосфонаты являются синтетическими аналогами пирофосфата, но вместо атома кислорода в их молекуле находится атом углерода. При приеме внутрь в желудочно-кишечном тракте всасывается 1–5 % препарата, 20–50 % всосавшегося бисфосфоната депонируется в костной ткани на многие годы в неактивном состоянии.

Механизм антиостеопоротического действия бисфосфонатов:

https://t.me/medknigi

Таблица 74.22. Препараты бисфосфонатов, их сравнительная эффективность и методика применения при остеопорозе

Бисфосфонат, поколение	Торговое название	Доза	Сравнительная активность
Этидронат I поколение	Ксидифон, Дидронел	5-7 мг/кг 1 раз в сутки в виде 2% раствора курсами по 1-2 мес. 4-6 раз в год	1
Клодронат I поколение	Бонефос, Остак	400 мг 4 раза/сут	10
Тилудронат II поколение	Скелид	400 мг/сут, 3 месяца, 6 месяцев перерыв	10
Памидронат II поколение	Аредия Аминомакс	90 мг в/в 1 раз в 4 недели 150 мг/сут внутрь	100
Алендронат II поколение	Фосамакс, Остеотаб, Остемакс, Осталон	5-10 мг/сут; ретардная форма 70 мг 1 р/нед	100-1000
Ибандронат III поколение	Бондронат Бонвива	3 мг в/в 1 раз в 3 мес или 2,5 мг-5 мг/нед внутрь 150 мг внутрь 1 раз в мес.	1000
Золендронат III поколение (лечение костных МТС опухолей и остеолиза при миеломе и постменопаузального остеопороза)	Зомета, Акласта (для лечения постменопаузального остеопороза)	4-8 мг в/в капельно 100 мл р-ра (5 мг золендроновой к-ты) в/в капельно 1 раз в год	1000
Ризедронат III поколение	Актонель	5 мг 1 раз в день, ретардная форма 35 мг 1 раз в неделю	1000

- связываются в костной ткани с кристаллами гидроксиапатита (кальция фосфата), уменьшают его растворимость, укрепляют костную ткань;
- угнетают остеокласты путем подавления протонов вакуолярной аденозинтрифосфатазы и, следовательно, остеокластопосредованную резорбцию костной ткани; в настоящее время бисфосфонаты считаются наиболее активной группой препаратов, тормозящих резорбцию костной ткани;
- уменьшают синтез и действие провоспалительных цитокинов, что способствует проявлению антирезорбтивного эффекта бисфосфонатов, уменьшают выраженность болевого синдрома при остеопорозе и метастатическом поражении костей;
- подавляют эктопическую кальцификацию;
- уменьшают риск возникновения переломов у больных остеопорозом.

Все бисфосфонаты сохраняются в костной ткани в течение продолжительного времени и продолжают свое антирезорбтивное действие после отмены лечения.

Бисфосфонаты различаются между собой по активности и продолжительности действия, профилем побочных эффектов, показаниями к применению. Принято различать 3 поколения бисфосфонатов, при этом наибольшая активность характерна для 3-го поколения, менее активны препараты 2-го поколения и еще менее активны препараты 1-го поколения **(табл. 74.22)**.

Бисфосфонаты следует принимать утром, после вставания с постели, до еды, запивая полным стаканом воды, после чего оставаться в вертикальном положении, ходить или сидеть в течение 30 минут. Такие условия приема препарата необходимы для облегчения поступления его в желудок и предотвращения раздражения пищевода. Пероральная биодоступность бисфосфонатов низкая и снижается под влиянием пищи, кальция, железа, кофе, чая, апельсинового сока.

I поколение бисфосфонатов

Бисфосфонаты — препараты этидроновой кислоты

Из этой группы бисфосфонатов применяется лишь один препарат.

Ксидифон (дидронел) — выпускается в виде 20 % концентрированного раствора во флаконах

https://t.me/medknigi

по 50 и 100 мл и в полиэтиленовых емкостях по 100 и 250 мл. Перед употреблением разводят дистиллированной водой до 2 % раствора и применяют 1 раз в сутки в дозе 5—7 мг/кг массы тела в течение 1—2 месяцев с последующим месячным перерывом, далее вновь принимают препарат в течение 1—2 месяцев с перерывом 1 мес. и так в течение 1 года. Одновременно проводится прием препаратов кальция (500—1000 мг) и витамина D (400—800 МЕ, холекальциферола или 0,5—1,0 мкг альфакальцидола).

При лечении ксидифоном возможны диспепсические явления (боли в эпигастрии, изжога), нарушения стула (чаще поносы). Эффективность препарата невелика. Доказательств четкого влияния ксидифона на минеральную плотность костей и риск переломов не существует. Препарат в настоящее время применяется редко.

Бисфосфонаты — препараты клодроновой кислоты

Бонефос — выпускается в капсулах по 400 мг, в таблетках по 800 мг, в ампулах по 5 мл концентрированного раствора (60 мг/мл) для приготовления раствора для внутривенного введения.

Применяется для лечения миеломной болезни и метастатического поражения костей, а также для купирования гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями. Для лечения остеопороза не применяется, поэтому далее этот препарат обсуждаться не будет.

II поколение бисфосфонатов

Бисфосфонаты — препараты алендроновой кислоты.

Алендронаты относятся к азотсодержащим бисфосфонатам. К настоящему времени выполнено большое количество рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценена эффективность алендроната в лечении остеопороза, наиболее крупными исследованиями являются FOSIT (Fosamax International Trial) и FIT (Fracture Intervention Trial). Исследование FOSIT было многоцентровым, в нем участвовало 1908 женщин с постменопаузальным остеопорозом, в течение 12 месяцев они ежедневно получали по 10 мг фосамакса (препарат алендроновой кислоты). Исследование FIT было многоцентровым (11 центров США), рандомизированным, двойным слепым плацебо-контролируемым, в нем участвовали 2027 женщин с постменопаузальным остеопорозом, которые в течение 3 лет получали алендронат по 5 или 10 мг, кроме того наблюдалась группа пациенток, которые продолжали получать 5 или 10 мг алендроната ежедневно еще в течение 10 лет.

Были получены следующие результаты:

- алендронат повышает минеральную плотность костной ткани во всех областях измерения (от 5,4 % в шейке бедра до 13,7 % в позвоночнике);
- алендронат снижает частоту переломов в позвоночнике на 47 %, в бедре на 51—56 %, предплечье — на 48 %;
- алендронат уменьшает прогрессирование деформаций позвоночника.

Дальнейшее наблюдение за больными показало, что прекращение лечения алендронатом через 5 лет не повышает риск переломов, однако женщинам с высоким риском переломов позвонков необходимо продолжать лечение алендронатами свыше 5 лет.

Имеются также исследования, анализирующие эффективность и переносимость двух методик лечения алендронатом: 70 мг 1 раз в неделю и 10 мг 1 раз в день ежедневно. Эффективность обоих методов лечения одинакова, но переносимость препарата лучше при приеме 75 мг 1 раз в неделю.

Фосамакс — таблетки по 5 и 10 мг и таблетки длительного действия по 70 мг (таблетки Once Weekly).

Обычная доза для лечения остеопороза составляет 10 мг утром за 30 минут до еды, не разжевывая, запивая 1 стаканом простой воды. После приема необходимо не менее 30 минут находиться в вертикальном положении во избежание забрасывания препарата в пищевод и его повреждения. Таблетки Once Weekly 70 мг принимают 1 раз в неделю.

Для профилактики остеопороза возможно применение в дозе 5 мг 1 раз в день ежедневно. Лечение фосамаксом проводится на фоне приема препаратов кальция и витамина D.

Остеотаб — выпускается в таблетках по 10 мг для ежедневного приема и в таблетках по 70 мг для приема 1 раз в неделю. Методика применения та же, что и фосамакса.

Осталон — выпускается в таблетках по 70 мг для приема 1 раз в неделю. Методика применения та же, что и фосамакса.

Остемакс — выпускается в таблетках по 70 мг для приема 1 раз в неделю. Методика применения та же, что и фосамакса.

Препараты алендронаты используются в качестве препаратов первой линии (уровень доказательности А) в следующих ситуациях:

- в лечении ПМО, особенно до возникновения переломов;

https://t.me/medknigi

- в профилактике остеопороза и постменопаузе у женщин с низкой МПКТ;
- в профилактике и лечении глюкокортикостероидного остеопороза (алендронат 5–10 мг/сут);
- в лечение мужчин с остеопорозом или низкой МПКТ;
- одновременно с алендронатом следует назначать кальций 500–1000 мг/сут с пищей или дополнительно и витамин D 400–800 МЕ/сут. В 2007 г. в Российской Федерации зарегистрирован комбинированный препарат алендронат/холекальциферол (**фосаванс**);
- среди лиц, страдающих остеопорозом, выявляется большой процент пациентов с низкими показателями уровня витамина D. Учитывая низкую приверженность к потреблению таблетированных форм витамина D, был разработан комбинированный препарат алендроната 70 мг и витамина D 2800 МЕ (недельная доза);
- совместное применение этих компонентов в одной таблетке не снижает антирезорбтивную эффективность алендроната и позволяет поддерживать достаточный уровень витамина D в сыворотке крови, не отмечено развития кальциурии и гиперкальциемии. Переносимость комбинированного препарата сопоставима с монотерапией алендронатом.

Имеются исследования (Brown, Josse, 2002; Palomba и соавт., 2002; Evio и соавт., 2004), в которых показано, что комбинация алендроната и заместительной гормональной терапии у женщин с постменопаузальным остеопорозом вызывает больший прирост минеральной плотности костной массы в позвоночнике и бедре, чем монотерапия каждым из препаратов, но частота переломов при этом не уменьшается. Аналогичные результаты получены при комбинации алендроната и селективного модулятора эстрогенных рецепторов ралоксифена (Johnell и соавт., 2002).

Возможные *побочные эффекты* препаратов алендроновой кислоты (алендронатов):

- боли в животе, иногда тошнота, возможна рвота;
- метеоризм;
- запор или диарея;
- изжога;
- дисфагия, в редких случаях появление язв или эрозий пищевода;
- головная боль;
- миалгия;
- появление кожных сыпей, экземы;
- снижение уровня кальция и фосфатов в крови;
- повышение температуры тела (бывает редко, в начале лечения).

Противопоказания к назначению алендронатов:

- индивидуальная гиперчувствительность;
- аномалии и заболевания пищевода, нарушающие его проходимость (ахалазия кардии, стриктуры пищевода);
- наличие эрозий или язв пищевода;
- неспособность пациента стоять или сидеть прямо в течение 30 минут;
- хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 35 мл в 1 мин.);
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст;
- гипокальциемия.

Препараты **памидроновой кислоты** (аредиа) и **тилудроновой кислоты** (скелид) не применяются для лечения остеопороза и поэтому не рассматриваются в данном разделе. Аредиа рекомендуется для лечения гиперкальциемии и костных метастазов при злокачественных новообразованиях, а также для лечения болезни Педжета. Скелид применяется для лечения болезни Педжета.

III поколение бисфосфонатов

Бисфосфонаты — препараты ибандроновой кислоты (ибандронаты)

Ибандронат относится к группе азотсодержащих бисфосфонатов и обладает выраженным антиостеопоротическим действием. Выполнен ряд исследований с позиций доказательной медицины, показавших эффективность ибандроната.

Исследование BONE было рандомизированным двойным слепым многоцентровым (73 центра), в нем приняли участие 2946 женщин с постменопаузальным остеопорозом. Установлено, что ежедневный прием ибандроната в дозе 2,5 мг на фоне приема препаратов кальция и витамина D через 3 года лечения привел к снижению риска переломов позвонков на 62 %, а интермиттирующий прием 20 мг через день 24 дня каждые 3 месяца — на 52% (Chesnut и соавт., 2004, 2005; Delmas, Recker и соавт., 2004).

В исследовании MOBILE (the Monthly Oral Ibandronate in Ladies), которое проводилось в 65 центрах и в котором участвовали 1609 пациенток с постменопаузальным остеопорозом, с помощью дисперсионного анализа полученных данных было показано значимое повышение минеральной плотности костной ткани через 1 год при приеме ибандроната в режиме 150 мг 1 раз в месяц по сравнению с ежедневным приемом препарата в дозе 2,5 мг или по 50 мг 2 дня подряд 1 раз в месяц; аналогичная ситуация сохранялась и через 2 года лечения.

https://t.me/medknigi

Одновременно отмечалось увеличение показателей минеральной плотности костной ткани в проксимальном отделе бедра через год лечения при любом режиме терапии. Через 2 года лечения значительно лучшие результаты получены при использовании режима лечения ибандронатом 150 мг 1 раз в месяц (Reginster и соавт., 2006).

Большой интерес представляет исследование MOTION, проводившееся в течение 1 года, которое показало сопоставимость результатов положительной динамики минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника при применении 70 мг алендроната 1 раз в неделю или ибандроната 150 мг 1 раз в месяц (Miller и соавт., 2008).

Большое значение в выборе оптимального режима лечения ибандронатом имеет метаанализ Cranney и соавт. (2007), в котором четко показано, что двухлетний прием ибандроната в режиме 150 мг внутрь 1 раз в месяц или внутривенное введение 3 мг каждые 3 месяца уменьшают риск периферических переломов на 38 % по сравнению с ежедневным приемом ибандроната 2,5 мг.

Эффективность вышеуказанных режимов лечения ибандроната по сравнению с ежедневным его приемом в дозе 2,5 мг подтверждена также и в метаанализе Haopis и соавт. (2008).

Бонвива — выпускается в таблетках по 150 мг, применяется для лечения постменопаузального остеопороза в режиме 1 таблетка (150 мг) 1 раз в месяц за 60 минут до еды, запивая стаканом воды, после приема следует находиться в вертикальном положении в течение 60 минут.

Бонвива выпускается также в виде готового раствора для инъекций (в шприцах по 3 мл). Каждый шприц содержит 3 мг ибандроната. Инъекции выполняются внутривенно (в течение 30 с) 1 раз в 3 месяца.

Противопоказания включают почечную недостаточность (клубочковая фильтрация менее 30 мл/мин) и низкий уровень кальция в крови.

В исследовании DIVA (Eisman J.A. и соавт., 2008) доказано, что ежемесячный прием препарата бонвива внутрь и ежеквартальные внутривенные инъекции в одинаковой степени повышают минеральную плотность костной ткани.

Бондронат — таблетки по 50 мг; концентрат в ампулах по 1 мл (1 мг ибандроновой кислоты) для приготовления раствора для внутривенного капельного введения.

Бондронат зарегистрирован для лечения гиперкальциемии при злокачественных заболеваниях и метастатических поражениях костей. Для лечения первичного остеопороза не зарегистрирован, однако следует отметить, что имеются исследования, посвященные применению внутривенных инфузий ибандроната для лечений постменопаузального остеопороза (2-летнее исследование DIVA (Delmas и соавт., 2006). В исследовании DIVA сопоставлялось влияние ибандроната на минеральную плотность костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом при различных способах введения — внутривенно по 2 мг каждые 2 месяца или по 3 мл каждые 3 месяца в сравнении с ежедневным приемом внутрь 2,5 мг. Все пациенты дополнительно получали 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D. Оказалось, что прирост минеральной плотности костной ткани в позвоночнике был больше при внутривенном введении 3 мг ибандроната по сравнению с постоянным ежедневным приемом. При внутривенном введении ибандроната у 4,9 % больных наблюдался гриппоподобный синдром.

Lamy и соавт. (2003) показали эффективность внутривенного интермиттирующего введения ибандроната в лечении остеопороза у мужчин (2-х-летнее наблюдение).

Таким образом, можно считать наиболее приемлемой, эффективной и удобной методикой лечения остеопороза ибандронатом прием внутрь 150 мг 1 раз в месяц.

Бисфосфонат ризедронат

Ризедронат — очень активный антиостеопоротический препарат, эффективность лечения остеопороза ризедронатом доказана в ряде исследований, выполненных в соответствии с положениями доказательной медицины.

Исследования по эффективности ризедроната.

1. Прием ризедроната в течение 3 лет увеличивает МПКТ в позвоночнике на 7 %, а в бедренной кости — на 4 % (Ettinger B., Black D. M., Mitlak B. N. и соавт.// JAMA/ — 1999 — vol.282. — P.637–645).
2. Исследование VERT (Vertebral Efficiacy with Rosedronat Therapy), а также данные Reginster и соавт. (2006) показали, что при 3-летнем применении ризедронат уменьшает риск переломов позвоночника у женщин на 40–50 %, внепозвоночных переломов — на 33–40 % (Harris, Watts, Genant и соавт.//JAMA. — vol.282. — P.1344–1352. Reginster, Minne, Sorensen и соавт.// Osteporos. Int/- 200-. — vol.11. — P.83–913).
3. Исследование HIP (The Hip Intervention Program): ризедронат уменьшал риск переломов бедра на 40 % у женщин 70-летнего возраста с остеопорозом (Mc Clung, Geusens, Miller и соавт//N. Engl. J. Med. — 2001. — vol.44. — P.333–340).

В 2008 г. Mac Lean и соавт. опубликовали данные об эффективности ризедроната в лечении постменопаузального остеопороза, полученные на основе 5 метаанализов (10 РКМ) и 14 РКИ, не вошедших в метаанализы. Установлено, что через 1 год лечения ризедронатом в дозе 2,5 и 5 мг/сут снизился риск переломов позвонков по сравнению с плацебо на 47 % и 62 % соответственно (уровень доказательности А).

Ризедронат натрия — выпускается в виде препарата **актонел** в таблетках по 5 и 35 мг (ретардная форма). Для лечения остеопороза применяется или по 5 мг 1 раз в день ежедневно, или по 35 мг 1 раз в неделю.

Прием препарата производится натощак или за 30 минут до еды, запивать лекарство следует 1 стаканом обычной воды, после чего необходимо 30 минут находиться в вертикальном положении.

Побочные эффекты и противопоказания к актонелу такие же, как при лечении препаратами алендроната.

Бисфосфонаты — препараты золедроновой кислоты

Ранее золедроновая кислота в виде препарата **зомета** (порошок лиофилизированный для внутривенных инъекций во флаконах по 4 мг) применялась только для лечения гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях, а также при миеломной болезни и метастатическом поражении костей.

Однако в последние годы было выполнено несколько исследований с позиций доказательной медицины, показавших возможность и целесообразность применения золедроновой кислоты 150 мг внутривенно 1 раз в год в лечении остеопороза.

В трехлетнем двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании HORIZON (The Heals Outcomes and Rediced Incidence Zoledronic Acid Once Yearly) наблюдались 7765 женщин с постменопаузальным остеопорозом. Проводилось лечение золедроновой кислотой 150 мг внутривенно 1 раз в год, одновременно больные получали витамины D 400–800 МЕ и кальций 1000–1500 мг ежедневно.

Анализируя результаты исследования, Black и соавт. (2007) указывают, что за 3 года лечения золедроновой кислотой риск переломов позвонков снизился по данным рентгеноморфометрии на 70 %, а риск переломов бедра — на 41 % по сравнению с плацебо. Снижение риска периферических переломов и переломов позвонков произошло соответственно на 25, 33, 77 %.

Важно отметить, что среди пациенток, лечившихся золедроновой кислотой, чаще, чем в группе плацебо, наблюдались случаи появления пароксизмов мерцательной аритмии.

Lyles и соавт. (2007) проанализировали влияние лечения внутривенным введением золедроновой кислоты 150 мг 1 раз в год на частоту новых переломов и летальность после перенесенного перелома шейки бедра. Препарат вводили внутривенно через 3 месяца после оперативного лечения перелома шейки бедра и далее через каждые 12 месяцев. Средняя длительность участия пациентов в исследовании 1,9 года. Частота новых клинических переломов в группе пациентов (в исследовании участвовали женщины и мужчины), лечившихся золедроновой кислотой, составила 8,6 % (в группе плацебо — 13,9 %) — снижение относительного риска на 35 %. Частота новых клинических переломов позвонков при лечении золедроновой кислотой составила 1,7 % (в группе плацебо — 3,8 %), периферических переломов 7,6 % (в группе плацебо 10,7 %). Все полученные данные достоверны.

Отмечено также снижение частоты летальных исходов в группе больных, лечившихся золедроновой кислотой (в группе лечения летальные исходы зарегистрированы в 9,6 % случаев, в группе плацебо — 13,3 %), что соответствует снижению относительного риска летальных исходов при лечении золедроновой кислотой на 28 %.

В исследовании Black и соавт. (2007) показано, что ежегодная инфузия 5 мг золедроната в течение 3 лет снижает частоту переломов позвоночника на 70 % и переломов бедра на 40 %.

Золедроновая кислота выпускается в виде препарата **акласта** в форме раствора для внутривенных инфузий по 100 мл, в которых содержится 5 мг препарата. Препарат предназначен для лечения болезни Педжета, но согласно результатам вышеприведенных исследований, может применяться и для лечения постменопаузального остеопороза (с этой целью он вводится внутривенно капельно (15-минутная инфузия) 5 мг 1 раз в год.

Возможные *побочные эффекты*:

- *гриппоподобный синдром* и повышение температуры тела, головная боль, миалгии, оссалгии, артралгии (обычно указанные явления продолжаются не более 4 дней);
- *диспепсические явления*, тошнота, диарея;
- у больных, имевших ранее заболевания почек, возможно ***повышение сывороточного уровня креатинина***;
- у больных с метастатическим поражением костей в редких случаях бывает развитие *остеонекрозов* верхней и нижней челюсти;
- *гипокальциемия* — всего лишь у 0,2 % больных;

- серьезным побочным эффектом золедроновой кислоты может быть *тяжелое нефротоксическое поражение* в виде острой почечной недостаточности. Факторами риска нарушения функции почек являются пожилой возраст, дегидратация, предшествующая почечная недостаточность, многократное введение золедроновой кислоты, одновременное применение нефротоксичных препаратов, слишком быстрое введение золедроновой кислоты. В базе данных ВОЗ (Vigibase) зарегистрировано 972 сообщения о нежелательных побочных реакциях со стороны мочевой системы на фоне применения золедроновой кислоты.

Противопоказания к лечению препаратом акласта:

- гипокальциемия;
- беременность;
- период лактации;
- тяжелое нарушение функции почек;
- индивидуальная непереносимость золедроновой кислоты или других бисфосфонатов.

Российский центр экспертизы безопасности лекарственных средств в 2011 г. разработал следующие *рекомендации по обеспечению безопасности применения золедроновой кислоты*:

- тактика лечения конкретного пациента должна быть основана на индивидуальной оценке соотношения польза/риск;
- перед началом терапии препаратами золедроновой кислоты, а также перед каждой последующей инфузией проводить тщательную оценку функции почек с определением клиренса креатинина; преходящее повышение содержания креатинина в крови наиболее выражено у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек;
- не рекомендуется применять зомету и акласту при клиренсе креатинина < 30 мл/мин, исключение составляет гипокальциемия, вызванная опухолевыми заболеваниями, когда польза от золедроновой кислоты превышает возможные риски;
- у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) необходимо корректировать дозу в соответствии с инструкцией по применению препарата;
- если нарушение функции почек появилось во время лечения золедроновой кислотой, можно возобновлять терапию препаратом только после возврата концентрации креатинина в крови к значениям, превышающим исходный уровень не более чем на 10%;
- перед введением золедроновой кислоты необходимо обеспечить адекватную гидратацию;
- необходимо обеспечить адекватное поступление в организм больного кальция и витамина D.

Итоговое заключение о значении бисфосфонатов в лечении остеопороза можно сформулировать следующим образом:

- азотсодержащие бисфосфонаты (алендронаты, ибандронаты, ризедронат, золедроновая кислота) у женщин с постменопаузальным остеопорозом увеличивают минеральную плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника и проксимальным отделе бедра, снижают риск перелома позвонков и периферических переломов;
- комбинация алендроната с заместительной гормональной терапией или ралоксифеном у женщин в постменопаузальном периоде в большей мере, чем монотерапия, увеличивает минеральную плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра;
- алендронат у мужчин со сниженной минеральной плотностью костной ткани увеличивает ее в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра и снижает риск переломов позвонков;
- золедроновая кислота снижает частоту новых переломов шейки бедра и риск летальных исходов при этих переломах.

В заключение раздела о лечении остеопороза бисфосфонатами приводим фрагмент клинических рекомендаций Российской ассоциации по остеопорозу 2009 г. (в скобках — уровень доказательности).

1. У женщин с постменопаузальным остеопорозом в качестве препаратов первой линии рекомендуется использовать азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, золедроновая кислота, ризедронат) (А).
2. Азотсодержащие бисфосфонаты назначаются в течение 3–5 лет, однако женщины с высоким риском переломов должны продолжать лечение свыше 5 лет (В).
3. Женщинам в постменопаузе для профилактики первичного остеопороза алендронат и ризедронат можно назначать в половинной дозе (70 мг и 35 мг) соответственно раз в 2 недели (D).
4. Золедроновая кислота рекомендуется в качестве препарата первой линии в течение первых 3-х месяцев после операции по поводу перелома проксимального отдела бедра (А).

Лечение препаратами кальцитонина

Кальцитонин — полипептидный гормон, секретируемый парафолликулярными клетками щито-

видной железы, который играет огромную роль в регуляции обмена кальция и фосфора. Кальцитонин проявляет следующие эффекты:

- *влияние на кость:* тормозит процессы резорбции в костной ткани, угнетает активность остеокластов (рецепторы к кальцитонину обнаружены на остеокластах), выделение лизосомальных ферментов, распад коллагена, способствует поступлению кальция в костную ткань;
- *влияние на почки:* рецепторы к кальцитонину имеются на клетках нижнего отдела толстого сегмента восходящего колена петли Генле и начальной части дистального извитого канальца; кальцитонин угнетает реабсорбцию и увеличивает экскрецию с мочой кальция, фосфатов, натрия, хлора;
- вызывает *гипокальциемию и гиперфосфатемию,* кальцитонин начинает проявлять гипокальциемический эффект при концентрации кальция в крови, превышающей 2,5 ммоль/л. При возрастании содержания кальция в крови выше 2,4 ммоль/л увеличивается скорость секреции кальцитонина.

В клинической практике для лечения остеопороза применяются следующие препараты кальцитонина:

- природный свиной кальцитонин (**кальцитрин, кальцитар**);
- синтетический человеческий кальцитонин (**сибакальцин**);
- синтетический кальцитонин угря (**элкатонин**);
- синтетический кальцитонин лосося (**миакальцик**).

Наиболее часто применяется для лечения остеопороза синтетический кальцитонин лосося (миакальцик), что объясняется тем, что он в 30–40 раз сильнее угнетает резорбтивные процессы в костях по сравнению с человеческим и другими препаратами кальцитонина.

Имеются исследования с позиций доказательной медицины, установившие эффективность кальцитонина при остеопорозе.

В метаанализе Kanis и соавт. (1999) указывается, что миакальцик снижает риск переломов позвонков на 55 %, а внепозвоночных переломов — на 66 % по сравнению с контрольными группами.

Заслуживает внимания исследование PROOF (The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fracture Study) (Chesnut и соавт., 2000), в котором изучено влияние терапии кальцитонином лосося на риск развития повторных переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом, уже имевших ранее переломы позвоночника. Установлено, что миакальцик (200 ЕД интраназально ежедневно) снизил риск развития новых переломов позвонков на 36 %.

По данным исследования QUEST (Chesnut et. Al., 2005), лечение миакальциком приводит к уменьшению костной резорбции на 26 %.

Ishida и соавт (2004), анализируя результаты лечения 396 больных постменопаузальным остеопорозом миакальциком в течение 2 лет, указывают на повышение минеральной плотности костной ткани в позвоночнике (+1,6 %) и снижение риска переломов позвонков на 44 %.

Установлен также в ряде исследований обезболивающий эффект миакальцика, что некоторые исследователи объясняют увеличением синтеза эндорфинов в организме пациента и стимуляцией опиоидных рецепторов в центральной нервной системе. Анальгетический эффект наступает достаточно быстро (на 3–5 день лечения). Под влиянием миакальцика уменьшаются боли в костях при свежих компрессионных переломах позвоночника.

Миакальцик — синтетический кальцитонин лосося, выпускается в виде назального спрея во флаконах по 14 доз (содержание препарата в 1 дозе 50, 100 или 200 МЕ) и в растворе для инъекций (ампулы) 50 и 100 МЕ/мл.

Показания для лечения миакальциком:

- Выраженный остеопороз с болевым синдромом.
- Остеопороз у женщин в менопаузе.
- Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз.
- Остеопороз у мужчин.
- Острые боли в спине на фоне компрессионных переломов тел позвонков при остеопорозе (препарат выбора).
- Болезнь Педжета (деформирующий остеит).
- Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях.

Методики лечения остеопороза миакальциком представлены в **табл. 74.23**. В рандомизированных клинических контролируемых исследованиях установлено, что наилучшие результаты при лечении миакальциком получены при внутримышечном введении по 100 МЕ, а при интраназальном — по 200 МЕ в сутки в сочетании с препаратами кальция. По влиянию на минеральную плотность костной ткани интраназальное и внутримышечное введение в указанных дозах сопоставимы.

Лечение миакальциком интраназально в однократной суточной дозе 200 МЕ рекомендуется проводить непрерывно в течение 3–5 лет. Наряду с этим допускается также циклическое применение миакальцика в виде чередующихся 2–3 месячных терапевтических курсов с 2–3-месячными перерывами.

https://t.me/medknigi

Таблица 74.23. Методики лечения остеопороза миакальциком

Лекарственная форма миакальцика	Лечение ОП с острыми болями в позвоночнике	Лечение ОП с хронической болью в спине	Профилактика ОП при наличии факторов риска
Инъекции	100 МЕ, п/к, в/м или в/в капельно ежедневно 2 нед., затем 100 МЕ через день 2 мес., перерыв 1 мес. Курсы по 2 мес. 4 раза в год	100 МЕ в/м через день 1 мес., потом 100 МЕ 3 раза в неделю 1-2 мес. В год 3 курса	
Интраназальный спрей	200 МЕ 1 раз в день или 400 МЕ (в 2 приема) ежедневно 2-3 мес., перерыв 2 мес. Курсы повторять 3 раза в год 3-5 лет или непрерывное лечение	200 МЕ 1 раз в день ежедневно 2-3 мес., перерыв 2 мес. Курсы повторять 3 раза в год 3-5 лет или непрерывное лечение	200 МЕ 1 раз в день или через день 2-3 мес., перерыв 2 мес. Курсы повторять 3 года

Примечание: При длительном лечении миакальциком принимать кальций 600-1200 мг/сут и витамин D 400-800 МЕ/сут.

Внутримышечное введение миакальцика применяется чаще всего у больных с сильными болями в спине (например, при переломе позвонков). В этом случае внутримышечные инъекции миакальцика являются методом выбора, так как болевой синдром в этом случае купируется значительно быстрее, чем при интраназальном способе лечения.

Возможные *побочные эффекты*:

- головокружение, головная боль;
- тошнота, очень редко рвота;
- аллергические кожные реакции;
- гриппоподобный синдром;
- артериальная гипертензия;
- ринит и раздражение слизистой оболочки полости носа при применении интраназальной формы миакальцика;
- гипокальциемия с ощущением парестезий, мышечными подергиваниями и даже судорогами (гипокальциемические симптомы наблюдаются обычно при передозировке миакальцика).

Противопоказания к лечению миакальциком:

- индивидуальная гиперчувствительность к препарату;
- беременность и период лактации;
- детский возраст (не назначают назальный спрей).

В настоящее время проходит клинические испытания таблетированная форма синтетического кальцитонина).

Заканчивая обсуждение раздела по лечению остеопороза кальцитонином, приводим фрагмент Рекомендаций Российской ассоциации по остеопорозу 2009 г., относящийся к лечению кальцитонином (в скобках приведен уровень доказательности).

1. Кальцитонин — препарат второй линии при лечении постменопаузального остеопороза с целью снижения риска переломов позвонков (B).
2. Кальцитонин может применяться как препарат второй линии для предотвращения потери МПК при лечении идиопатического остеопороза у женщин в пременопаузе (кроме беременности и лактации) (D).
3. Кальцитонин — препарат выбора у больных, имеющих острый болевой синдром на фоне компрессионных переломов тел позвонков при остеопорозе (A).
4. Лечение кальцитонином рекомендуется в дозах 200 МЕ интраназально ежедневно или 100 МЕ в/м или п/к через день (B):
 - в непрерывном режиме;
 - в прерывистом режиме (лечение 3 мес., перерыв 2–3 мес.; курсами по 10–12 дней в месяц).
5. Назначать кальцитонин следует в комбинации с альфакальцидолом (0,25–100 мкг/сут), препаратами кальция (500–1000 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут) (B).

Лечение деносумабом

Деносумаб – высокоаффинное человеческое моноклональное антитело (изотип IgG_2) к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL). Деносумаб связывает RANKL подобно остеопротегерину и предотвращает взаимодействие RANK с RANKL, снижает дифференциацию, количество, активность и жизнедеятельность остеокластов и эффективно ингибирует костную резорбцию. Характеристика RANK и RANKL представлена в **табл. 74.24**

https://t.me/medknigi

Таблица 74.24. Характеристика RANKL, RANK и OPG

Молекула	Источник синтеза, экспрессии	Эффект
Receptor Activator NF-kB Ligand (RANKL) – Лиганд рецептора-активатора NF-kB	Активированные Т-лимфоциты, синовиальные фибробласты	Образование и дифференцировка остеокластов из мононуклеарных клеток в присутствии макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ)
Receptor Activator NF-kB (RANK) – рецептор-активатор NF-kB	Предшественник остеокластов, остеобласты, дендритные клетки	«Сигнальный» рецептор,опосредующий RANKL-зависимую активацию остеокластов
Osteoprotegerin (OPG) – остеопротегерин (гликопротеин)	Экспрессируется различными тканями, в том числе костной	Ложный рецептор RANKL, конкурентно ингибирует связывание RANKL с RANK и тем самым ингибирует остеокластогенез

Деносумаб (XGEVA, Prolla) вводится подкожно 1 раз в 6 месяцев. Клиренс препарата осуществляется двумя путями: непосредственное связывание с RANKL и неспецифический катаболизм ретикуло-эндотелиальной системой. Биологическая активность препарата – 50-100%.

Деносумаб применяется для лечения постменопаузального остеопороза, а также для лечения костных метастазов при раке предстательной железы, возможно применение деносумаба при остеопорозе у мужчин.

Эффективность деносумаба подтверждена в крупномасштабных исследованиях. В ходе проспективного исследования DESIDE III (3-я фаза клинических испытаний) с участием 1189 женщин в постменопаузе у пациенток, получавших деносумаб, отмечено достоверное повышение МПК осевого скелета и лучевой кости (Keams A.E.,2008; Vega D., 2007). Доказан более выраженный эффект по сравнению с алендронатом. Наиболее крупное исследование по оценке безопасности и эффективности деносумаба в лечении постменопаузального остеопороза – FREEDOM. Деносумаб применялся у 3933 пациенток в течение 3 лет в дозе 60 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев.

За 3 года деносумаб снизил риск переломов позвонков на 68%, невертебральных переломов – на 40% по сравнению с группой плацебо. Лечение деносумабом в течение 36 месяцев сопровождалось увеличением МПК поясничного отдела позвоночника на 9.2%, бедренной кости – на 6%. На фоне лечения деносумабом отмечено снижение уровня маркеров костной резорбции на 86% через 1 месяц после инъекции, на 72% через 6 месяцев (перед второй инъекцией). Деносумаб имеет благоприятный профиль безопасности, лечение может продолжаться долго.

В феврале 2009 г. деносумаб одобрен FDA США для лечения постменопаузального остеопороза, профилактики и лечения костных потерь после гормональной аблационной терапии при раке предстательной или молочной железы.

Препараты, стимулирующие костеобразование

Лечение остеопороза паратгормоном

В настоящее время установлено, что паратиреоидный гормон не только участвует в регуляции кальциево-фосфорного обмена (в частности, стимулирует вымывание кальция из костей и повышает уровень кальция в крови), но в малых дозах оказывает явное анаболическое действие на кость.

В Европейском руководстве по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постклимактерическом периоде (2008) указывается, что дробное введение паратгормона приводит к повышению активности остеобластов и их количества, что в свою очередь повышает массу костной ткани, улучшает архитектонику кости как в губчатом, так и в кортикальном слоях.

Изучалось несколько медицинских препаратов на основе паратгормона. Однако в клинической практике применяется лишь один наиболее изученный препарат, полученный на основе паратгормона — рекомбинантный фрагмент паратиреоидного гормона — терипаратид.

Терипаратид — N-терминальный фрагмент (1–34 аминокислотные последовательности) ПТГ человека.

Механизм действия – стимуляция преимущественно костеобразования за счет увеличения

https://t.me/medknigi

количества и активности остеобластов (костная резорбция не увеличивается).

Форма выпуска: препарат Форстео в виде шприца-ручки 750 мкг (3 мл).

Назначается ежедневно по 20 мкг подкожно.

Возможны *побочные эффекты* (редко): судороги в ногах, тошнота, головная боль, ортостатическая гипотензия.

Исследования эффективности лечения терипаратидом:

- Терипаратид эффективно повышает МПКТ при остеопорозе у женщин с эндометриозом в преклимактерическом периоде, в постменопаузальный период, у мужчин и женщин с глюкокортикоидиндуцированным остеопорозом (Cosman, Lindsay, 2004).
- Терипаратид избирательно стимулирует остеобласты на трабекулярном, эндокортикальном и периостальном участках костной ткани (доказано с помощью биопсии и изучения показателей костного метаболизма) (Dempster, Cosman, Kurland и соавт., 2001).
- Многоцентровое исследование женщин с постменопаузальным остеопорозом показало, что терипаратид через 18 месяцев применения в дозе 20 мкг вызывал увеличение МПКТ в позвоночнике на 9,7 %, в бедре — на 2,6 %, уменьшал риск переломов позвоночника на 65 %, внепозвоночных переломов — на 53 %. Положительная реакция на лечение получена у 96 % женщин (Meer, Amaud, Zanchetta, 2001).

Показания к лечению терипаратидом:

- Высокий риск переломов (Т-критерий — 3,0 и ниже, уже имеющиеся переломы, возраст старше 70 лет).
- Уменьшающаяся МПКТ или возникновение переломов на фоне других средств для лечения остеопороза.
- Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз.
- Непереносимость бисфосфонатов.

Длительность лечения терипаратидом с доказанной эффективностью и безопасностью составляет 2 года. Более длительное применение препарата не изучено.

Black и соавт. (2003), Finkelstein и соавт. (2003) показали, что комбинированная терапия терипаратидом и алендронатом не имела преимуществ по сравнению с изолированным назначением препаратов при лечении остеопороза, и также нет преимуществ при назначении вначале алендроната, а затем терипаратида.

Существует точка зрения, что предпочтительнее после диагностики остеопороза вначале назначить терипаратид, а затем после курса лечения терипаратидом назначить антирезорбтивный препарат, что позволит сохранить клинический эффект терипаратида.

Противопоказания к терипаратиду: гиперкальциемия, мочекаменная болезнь, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, злокачественные опухоли скелета или костные метастазы, тяжелые нарушения функции почек.

Ниже приведены заключение и рекомендации по терипаратиду Российской ассоциации по остеопорозу (2009, в скобках — уровень доказательности).

1. Терипаратид увеличивает МПК позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей, уменьшает риск переломов тел позвонков и периферических костей у женщин с постменопаузальным остеопорозом (А).
2. Инъекции терипаратида снижают риск развития болевого синдрома в спине.
3. Эффект сохраняется в течение 30 месяцев после отмены препарата (А).
4. Использование бисфосфонатов (алендроната) после лечения терипаратидом (последовательная схема терапии) приводит к достоверному дальнейшему увеличению МПК у женщин в постменопаузе (В).
5. Терипаратид — препарат первой линии для лечения тяжелых форм остеопороза у женщин в постменопаузе (А).

В настоящее время проходит 3-ю фазу клинических испытаний новый препарат паратгормона РТН1−84 (*преос*).

Другие препараты, стимулирующие костеобразование

К препаратам, стимулирующим костеобразование, относятся также соматотропный гормон, анаболические стероиды, андрогены, фториды.

У лиц пожилого возраста часто наблюдаются проявления дефицита соматотропного гормона. Учитывая своеобразное анаболическое действие соматотропина на кость, представляется логичным и интересным проводить лечение остеопороза соматотропным гормоном. Но такие исследования отсутствуют. Кроме того, такое лечение является чрезвычайно дорогим.

Определенным положительным влиянием на костную ткань обладают **анаболические стероидные препараты**, однако этот эффект сравнительно невелик, мало изучен. Препараты обладают рядом побочных эффектов (в частности, способны вызывать холестаз). В настоящее время анаболические стероидные препараты для лечения остеопороза практически не применяются.

Андрогены стимулируют образование костной

https://t.me/medknigi

ткани, усиливают пролиферацию остеобластов, синтез коллагена III типа, секрецию факторов роста (они в свою очередь стимулируют синтез костной ткани). Лечение андрогенами является актуальным у мужчин с гипогонадизмом и возрастным андрогенным дефицитом, приводит к увеличению минеральной плотности костной ткани, положительной динамике Т-критерия. О возрастном андрогенном дефиците см. соответствующую главу в томе «Лечение заболеваний эндокринной системы».

Соли фтора. Известно, что ионы фтора стимулируют пролиферацию остеобластов и процесс костеобразования. Кроме того, фториды оказывают бактерицидное действие в отношении кариесогенной флоры и таким образом предупреждают кариес. Ранее фторид натрия в виде препарата оссин применялся для лечения постменопаузального остеопороза. Однако клинические исследования, в частности, исследование FAVOS (1998) поставили под сомнение целесообразность применения оссина (карберона, натрия фторида) для лечения остеопороза в связи с сомнительной эффективностью препарата. Было доказано также, что оссин не снижает риск развития переломов костей и обладает выраженными побочными эффектами (диспепсические явления, миалгии, оссалгии, общая слабость, аллергические реакции, в редких случаях — развитие остеосклероза). В настоящее время фторид натрия (оссин, карберон) практически не применяется для лечения остеопороза и не обсуждается во втором издании клинических рекомендаций «Остеопороз» (2009) Российской ассоциации по остеопорозу.

Препараты многопланового действия в лечении остеопороза

Стронция ранелат

Стронция ранелат (бивалос) в настоящее время признается по сути единственным изученным с позиций доказательной медицины патогенетическим препаратом, влияющим как на костеобразование (стимулирует), так и на резорбцию костной ткани (ингибирует).

Стронция ранелат (бивалос) — синтетический препарат, содержащий 2 атома стабильного стронция и органическую основу (ранеловая кислота), которая обеспечивает абсорбцию эффективной дозы препарата в желудочно-кишечном тракте и хорошую его переносимость.

Механизм антиостеопоротического действия стронция ранелата:

- стимуляция остеобластов, активация остеогенеза;
- торможение, ингибирование остеокластов и процессов резорбции костной ткани;
- воздействие на кальцийчувствительные рецепторы и нормализация взаимоотношений в системе остеопротегерин/рецептор-активатор ядерного фактора кВ (лиганд рецептора-активатора ядерного фактора кВ), что нормализует взаимоотношения между остеобластом и остеокластом.

Под влиянием стронция ранелата увеличивается минеральная плотность костной ткани и снижается риск переломов костей, что установлено в исследованиях SOTI и TROPOS.

В исследовании SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) через 3 года лечения стронция ранелатом пациенток с постменопаузальным остеопорозом прирост минеральной плотности костей составил в поясничном отделе позвоночника 12,7 %, в шейке бедра 7,2 %, что было достоверно выше по сравнению с группой плацебо. Относительный риск новых переломов позвоночника снизился за 3 года лечения стронция ранелатом на 41 % (Meunier и соавт., 2008).

В исследовании TROPOS (Treatment of Periferal Osteoporosis) установлено, что применение стронция ранелата в течение 3 лет в суточной дозе 2,0 г у женщин с постменопаузальным остеопорозом в возрасте старше 74 лет снизило риск внепозвоночных переломов на 16 %, а риск переломов бедра на 36 % по сравнению с группой плацебо (Reginster и соавт., 2006).

В настоящее время доказана как ранняя, так и 5-летняя способность стронция ранелата предотвращать переломы костей. Женщины в постменопаузе могут применять бивалос длительное время. В течение 5 лет лечения бивалосом риск переломов позвонков снижается на 24%, других костей — на 15% (Reginster J.Y. и соавт., 2007). В подгруппе больных с низкими значениями МПК позвоночника и бедра риск переломов бедра в течение 5 лет снизился на 43%. Результаты длительного лечения бивалосом (более 5 лет) также подтвердили его эффективность у пациентов пожилого и старческого возраста, которые относятся к группе высокого риска переломов (Seeman E. и соавт., 2006). В расширенной фазе исследований SOTI и TROPOS доказано, что эффективность бивалоса стойко поддерживается в течение 8 лет терапии. Ни в одном другом исследовании не продемонстрировано, что какой-либо другой препарат является столь эффективным в профилактике переломов бедренной кости в течение такого длительного времени.

Таблица 74.25. Механизм действия остеогенона

Анаболический эффект	Антикатаболический эффект
• ↑ пролиферация, активность остеобластов, синтез коллагена	• ↓ предшественники остеокластов
• ↑ ТФР-β, ИПФР-I, II	• ↓ эффект ПТГ
• ↑ синтез остеокальцина	• ↓ выведение Са из организма
• ↑ кристаллизация костной ткани	
• ↑ минерализация костей, формирование гидроксилапатита	

Примечания: ↑ – стимулирует, ↓ – угнетает, ТФР-[b] – трансформирующий фактор роста [b], ИПФР-I, II – инсулиноподобные факторы роста I и II.

Р. Риззоли и соавт. (2009) установили, что стронция ранелат эффективнее алендроната в улучшении микроструктуры кортикального слоя дистального отдела большеберцовой кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом.

Стронция ранелат (бивалос) выпускается в пакетиках (саше) по 2,0 г и принимается внутрь по 1 пакетику после растворения в воде 1 раз в сутки перед сном или вечером через 2 часа после ужина.

После приема стронция ранелата можно, в отличие от бисфосфонатов, находиться в горизонтальном положении.

Переносимость препарата хорошая, однако возможны следующие побочные эффекты:
- диспепсические явления (тошнота, иногда изжога, несильные боли в животе);
- диарея;
- головная боль;
- кожные аллергические реакции.

Указанные побочные эффекты непостоянные, не резко выражены и обычно проходят спонтанно.

Подводя итог обсуждению стронция ранелата, следует отметить, что этот препарат:
- достоверно увеличивает минеральную плотность костной ткани позвонков и шейки бедра и уменьшает риск переломов тел позвонков и периферических переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом;
- является препаратом первой линии для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе.

Длительность лечения стронция ранелатом составляет 3–5 лет. На фоне лечения стронция ранелатом надо назначать препараты кальция и витамина D. Показано положительное влияние бивалоса на структуру хряща и симптоматику гонартроза (Reginster J.Y., 2012).

Лечение остеопороза остеогеноном

Оссеин-гидроксилапатитный комплекс (остеогенон) является препаратом двунаправленного действия, так как оказывает на костную ткань двойное влияние — анаболическое (активация остеобластов) и антикатаболическое (антирезорбтивное) — торможение активности остеокластов.

Оссеин–гидроксилапатитный комплекс — это экстракт костей животных, выпускается в таблетках по 830 мг и состоит из органического (оссеин) и неорганического (гидроксилапатит) компонентов.

Оссеин (основной органический компонент) содержит коллагеновые белки I типа и неколлагеновые компоненты (β-трансформирующий фактор роста, инсулиноподобные факторы роста) и костноспецифический белок остеокальцин.

Роль факторов роста очень велика. β-трансформирующий фактор роста стимулирует рост, дифференцировку остеобластов и их активность, а также увеличивает синтез коллагена I типа, протеогликана. Кроме того, β-трансформирующий фактор роста замедляет развитие предшественников остеокластов и ингибирует синтез деструктивных ферментов, разрушающих кость.

β-Трансформирующий фактор роста, содержащийся в остеогеноне, устойчив к ферментам желудочно-кишечного тракта, после абсорбции из кишечника поступает в кровоток и далее в кость в неразрушенном виде.

В состав оссеина входят также инсулиноподобные факторы роста, которые активно стимулируют образование и активность остеобластов, синтез коллагена и остеокальцина.

Остеокальцин — важный компонент остеогенона, синтезируется остеобластами, является маркером образования костной ткани, принимает участие в формировании кристаллов гидроксиапатита и минерализации коллагена.

Неорганический компонент оссеин-гидроксилапатитного комплекса (остеогенона) — это гидроксилапатит, содержащий кальций и фосфор в соотношении 2 : 1.

В 1 таблетке остеогенона 830 мг содержится:

- оссеина 291 мг,
- гидроксилапатита 444 мг, в т. ч. кальция 178 мг, фосфора 82 мг.

Механизм действия остеогенона при остеопорозе показан в **табл. 74.25**.

Как видно из таблицы, оссеин-гидроксилапатитный комплекс (остеогенон) проявляет анаболическое и антирезорбтивное действие на костную ткань.

Имеются исследования, посвященные изучению клинической эффективности остеогенона при остеопорозе.

Epstein и соавт. (1982) в открытом клиническом исследовании показали, что лечение остеогеноном женщин с постменопаузальным остеопорозом и первичным билиарным циррозом печени на фоне приема витамина D способствовало приросту костной ткани на 6 %.

Dombacher, Ruegsegger (1987) проанализировали результаты сравнительных рандомизированных исследований у 52 женщин с постменопаузальным остеопорозом и показали, что у женщин, получавших остеогенон в течение 2 лет, наблюдалась стабилизация минеральной плотности костной ткани за счет сокращения потерь трабекулярной кости.

В ряде других исследований также доказана способность остеогенона предотвращать потерю костной массы у женщин в постменопаузальном периоде (Ruegsegger, Keller, Dombacher, 1995; Stepan и соавт., 1989; Castello-Branco и соавт., 1999), а также установлено, что комбинированная терапия остеогеноном и заместительная гормональная терапия более эффективна и предпочтительна, чем монотерапия остеогеноном или заместительная гормональная терапия (Castello-Branco и соавт., 1999, Fernandez Poreja и соавт., 1999).

Большое практическое значение имеют доказанные свойства остеогенона уменьшать болевой синдром при переломах и способствовать быстрейшему срастанию костей, формированию костной мозоли (С. С. Родионова и соавт., 2001; А. В. Калашников, 2001; Н. А. Корж и соавт., 2003).

Имеются также данные о положительных результатах применения остеогенона при сколиозах, юношеских кифозах, ювенильном остеохондрозе позвоночника, а также при лечении псориатического артрита (Н. В. Шабашова, 2001).

У больных псориатическим артритом на фоне применения остеогенона значительно уменьшался болевой синдром, нормализовалось содержание в крови остеокальцина и провоспалительных цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли-α.

Методика применения остеогенона:

- При системном остеопорозе — 2–4 таблетки 2 раза в день, длительность лечения от 6 до 12 месяцев; возможно комбинирование с другими препаратами — бисфосфонатами, кальцитонином, эстрогенами, витамином D.
- Для ускорения консолидации переломов костей — по 2 таблетки 2 раза в день в течение 3 мес.
- При эндопротезировании суставов — 1–2 таблетки в день 3 месяца и до 3 месяца после операции.

Остеогенон может использоваться у беременных женщин с риском развития остеопороза, а также как альтернатива препаратам кальция у женщин в постменопаузе. Препарат может также быть рекомендован при несовершенном остеогенезе, болезни Педжета.

Переносимость остеогенона хорошая, побочных эффектов практически не наблюдается. В редких случаях описано ощущение жжения в области сердца, не резко выраженная диарея, аллергические кожные реакции.

Противопоказания к лечению остеогеноном:

- гиперкальциемия,
- выраженная гиперкальциурия.

Заканчивая обсуждение остеогенона, следует отметить, что в современных руководствах и рекомендациях остеогенон не рассматривается как препарат для лечения остеопороза, а упоминается как источник кальция. Возможно, это обусловлено тем, что в литературе практически отсутствуют исследования по способности остеогенона уменьшать риск развития переломов в постменопаузальном периоде.

Мы сочли возможным обсудить остеогенон в главе «Лечение остеопороза», исходя из следующих соображений:

- остеогенон может быть рекомендован при остеопении любого генеза с целью профилактики прогрессирования костных изменений;
- остеогенон может быть добавлен к любому антиостеопоротическому препарату;
- остеогенон может быть рекомендован для лечения остеопороза у детей (в частности, ювенильного остеопороза), в то время как другие патогенетические средства лечения остеопороза в детском возрасте не применяются;
- остеогенон может быть рекомендован при остеопорозе у мужчин и у женщин при непереносимости других антиостеопоротических препаратов.

Лечение остеопороза иприфлавоном

Иприфлавон (остеохин) — препарат, который является производным природных изофлавоноидов

(препарат растительного происхождения). Выпускается в таблетках по 200 мг.

Назначается внутрь по 200 мг 3 раза в день после еды в течение 3–12 месяцев даже до 3 лет (следует одновременно принимать препараты кальция и витамин D).

Точный механизм действия иприфлавона (остеохина) не известен. Известно, что препарат обладает антирезорбтивным действием на костную ткань (ингибирует активность и функцию преостеокластов и остеокластов, снижает синтез провоспалительных простагландинов и цитокинов) и стимулирует процесс костеобразования (способствует активной дифференциации стромальных клеток костного мозга в остеобласты, увеличивает количество и активность остеобластов, а также синтез остеокальцина и коллагена).

Лечение иприфлавоном (остеохином) можно сочетать с лечением кальцитонином, гормональной заместительной терапией.

Переносимость препарата хорошая. Однако возможны следующие побочные реакции:

- диспепсические явления (тошнота, рвота), боли в эпигастрии, диарея;
- головная боль, головокружение, общая слабость;
- аллергические реакции;
- в единичных случаях — анемия, лейкопения, повышение уровня аминотрансфераз в крови, азотемия.

Противопоказания к назначению иприфлавона:

- индивидуальная гиперчувствительность;
- обострение язвы желудка или двенадцатиперстной кишки;
- наличие анемии, лейкопении;
- выраженное нарушение функции печени и почек;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст.

Следует отметить, что детального изучения эффективности иприфлавона при остеопорозе с позиций доказательной медицины практически не проводилось, широкого применения он не получил. В современных руководствах и рекомендациях по остеопорозу иприфлавон не обсуждается.

По данным Н. В. Дедух и соавт. (1997), лечение иприфлавоном в течение 1 года повышает минеральную плотность костей от 10 до 18 %.

Тиазидные диуретики

При лечении артериальной гипертензии тиазидными диуретиками было обнаружено их влияние на обмен кальция. Первые сообщения о способности тиазидовых диуретиков снижать экскрецию кальция и повышать его содержание в крови появились в 70-е годы XX века. Установлено, что под влиянием тиазидных диуретиков усиливается реабсорбция кальция в дистальном отделе нефрона. Этот эффект не связан с действием паратгормона, потому что сохраняется и после удаления паращитовидных желез. Обнаружение кальцийсберегающих свойств тиазидных диуретиков послужило поводом для изучения возможности применения тиазидных диуретиков для профилактики и лечения остеопороза.

Влияние тиазидных диуретиков на частоту переломов зависит от длительности их применения. По данным Роттердамского исследования, включившего 7891 человека в возрасте 55 лет и старше, статистически достоверное снижение вероятности перелома шейки бедра на 54 % отмечено у лиц, принимавших тиазиды в течение срока более 1 года. Зависимости от дозы тиазидного диуретика выявлено не было. Протективный эффект тиазидов исчезал в течение 4 месяцев после окончания их приема. Механизм благоприятного влияния тиазидных диуретиков на минеральную плотность костей окончательно не известен. Конечно, имеет значение уменьшение почечной экскреции кальция, нормализация уровня кальция в крови. Определенную роль играют также более низкие уровни паратгормона и 1,25-дигидрокси-витамина D. Благоприятное влияние гипотиазида при остеопорозе проявляется уменьшением резорбции костей, что подтверждается снижением экскреции с мочой гидроксипролина — маркера костной резорбции (А. А. Кириченко, 2005).

Вместе с тем следует отметить, что назначение тиазидов лишь с целью лечения остеопороза распространения не получило, тем более что длительный прием препарата вызывает ряд отрицательных метаболических эффектов: гипокалиемию, гиперурикемию, дислипидемию, нарушение толерантности к углеводам, а также эректильную дисфункцию. Однако помнить о кальцийсберегающем эффекте тиазидных диуретиков и их способности угнетать резорбцию костной ткани следует при выборе гипотензивного препарата у больного артериальной гипертензией в сочетании с остеопорозом.

Лечебная физкультура и массаж в лечении остеопороза

Лечебная физкультура является важнейшим разделом в лечебной программе остеопороза.

https://t.me/medknigi

Физическая активность положительно влияет на процессы костного ремоделирования, предотвращает или значительно уменьшает потерю костной массы, способствует действию антиостеопоротических препаратов, укрепляет мускулатуру, повышает адаптивные возможности дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

Однако следует учесть, что лечебная физкультура должна проводиться с учетом индивидуальных особенностей пациента (выраженность и стадия остеопороза, наличие переломов в анамнезе, сопутствующие заболевания, состояние сердечно-сосудистой системы, физические возможности, возраст больного). Необходимо соблюдать принцип «ЛФК без боли», в противном случае появляется нежелание пациента продолжать занятия далее, кроме того, создается опасность формирования болевых мышечных контрактур. Занятия лечебной физкультурой должны проводиться под наблюдением опытного инструктора с постепенным усилением нагрузок.

В начале лечения, когда сохраняется и значительно беспокоит болевой синдром, больному назначается только дыхательная гимнастика. По мере стихания болевого синдрома включаются изометрические упражнения.

Физические упражнения для укрепления мышц спины, брюшного пресса, нижних конечностей с дозированной нагрузкой, а также плавание назначаются обычно на фоне 2–4 месяцев от начала лекарственной терапии. Вначале интенсивность упражнений невелика, увеличивать ее можно не ранее 10–12 месяцев от начала патогенетической медикаментозной терапии остеопороза, так как к этому времени начнет значимо сказываться положительное влияние лекарственных антиостеопоротических препаратов на костную ткань.

В комплекс физических упражнений обязательно должны быть включены упражнения для укрепления мышц спины и живота, что способствует выпрямлению позвоночника.

Лечебная физкультура должна проводиться постоянно, даже после наступления клинического улучшения на фоне комплексной терапии.

Приводим *комплекс силовых упражнений для лечения и профилактики остеопороза*, рекомендуемый В. В. Поворознюком и соавт. (2002).

1. Исходное положение (И. П.) — лежа на животе, руки вдоль туловища. Приподнять голову и плечи от пола, задержаться в этом положении до 3–5 сек. Вернуться в И. П. Отдых 5–7 сек.
2. И. П. — лежа на животе, руки вдоль туловища. Приподнять ноги от пола, задержаться в этом положении до 3–5 сек. Вернуться в И. П. Отдых 5–7 сек.
3. И. П. — сидя, прислонившись к спинке стула. Ноги установить на ширине плеч. В руки взять гантели или диски весом 0,5 кг или пластиковые (0,5 л) бутылки, наполненные водой. Локти упираются в туловище. Поочередно сгибать и разгибать руки в локтевых суставах.
4. И. П. — сидя, прислонившись к спинке стула. В руках — гантель, диск весом 0,5 кг или пластиковая 0,5 л бутылка, наполненная водой. Взять отягощение руками и расположить его позади головы. Стараться держать руки позади головы. Поднять вес, выпрямляя руки. Опустить вес аккуратно и медленно.
5. И. П. стоя. Гантели или диски весом 0,5 кг или пластиковые 0,5 л бутылки, наполненные водой в разогнутых руках по бокам тела. Делается шаг правой ногой вперед, корпус медленно опускается вниз, насколько это возможно. Спина прямая. Вернуться в И. П.

Для снижения риска падений не использовать дома скользящие половики, избегать плохо освещенных мест и скользких поверхностей; носить обувь, хорошо фиксирующую ногу и имеющую хорошее сцепление с поверхностью, избегать ненужного использования психотропных лекарств, многие из которых вызывают головокружение.

Массаж при остеопорозе должен проводиться чрезвычайно осторожно и обязательно только очень опытным специалистом.

Обычно к массажу приступают через 4–6 месяцев от начала лечения патогенетическими антиостеопоротическими средствами.

На первом этапе массаж ограничивается приемами поглаживания и растирания позвоночника, мышц верхних и нижних конечностей. Приемы разминания и поколачивания могут очень осторожно и бережно включаться только на последующих этапах с учетом выраженности остеопороза и риска переломов.

Больному с остеопорозом категорически запрещается мануальная терапия в связи с высокой опасностью переломов позвоночника.

Физиотерапевтическое лечение

В комплексном лечении остеопороза физиотерапевтические методы играют определенную положительную, хотя и не ведущую роль. Рекомендуются физиотерапевтические методики, способствующие купированию болевого синдрома и стимулирующие мышечную систему. Наиболее часто с этой целью применяются:

- лекарственный электрофорез с растворами новокаина, кальция хлорида, пелоидином, гумизолем;

https://t.me/medknigi

- воздействие переменным магнитным полем (интенсивность 20 мТл, частота 50 Гц);
- низкоинтенсивное лазерное облучение;
- грязелечение;
- бальнеотерапия: хлоридно-натриевые ванны, рапные ванны, радоновые, скипидарные, йодобромные ванны.

Физиотерапевтическое лечение назначается дифференцированно с учетом возраста пациента, сопутствующих заболеваний, состояния сердечно-сосудистой системы и возможных противопоказаний.

Мониторирование и контроль эффективности лечения остеопороза

Мониторирование эффективности лечения остеопороза имеет очень большое значение. Общепринятой методики не существует. Основные принципы мониторирования и контроля эффективности можно представить следующим образом:

- *контрольные врачебные осмотры* производить 1 раз в 3–4 месяца, осмотры может производить врач-терапевт, компетентный в проблеме остеопороза, или ревматолог, периодически (1 раз в 6 месяцев) целесообразно консультировать больного у эндокринолога. Если пациент страдает остеопорозом, обусловленным эндокринологическим заболеванием, вести больного должен врач-эндокринолог. Во время врачебного клинического осмотра выясняется приверженность больного к лечению, переносимость и возможные побочные эффекты назначенного лечения, а также оценивается клиническая эффективность проводимой терапии (устранение или уменьшение интенсивности двигательной активности); во время врачебного осмотра решаются также вопросы продолжения, отмены или замены проводимой медикаментозной терапии;
- *исследование биохимических показателей костного метаболизма* (активность щелочной фосфатазы, уровень в крови остеокальцина, N- и C-телопептидов — NTX и CTX и других — см. выше раздел «Лабораторные методы диагностики») — 1 раз в 4 месяца (это позволяет судить об эффективности проводимого лечения);
- *исследование биохимических показателей крови, отражающих функцию печени и почек* (определение содержания в крови билирубина, аминотрансфераз, гамма-глютамилтрансферазы, общего белка и белковых фракций, протромбина, мочевины, креатинина) — 2 раза в год;
- *костная денситометрия* — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия 1 раз в год для поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра; при отсутствии этого метода можно пользоваться ультразвуковой денситометрией (она доступна и безвредна, ее можно выполнять 2 раза в год); костная ден-

Таблица 74.26. Противопереломная эффективность наиболее часто применяемых методов лечения постменопаузального остеопороза согласно Европейскому руководству по диагностике и контролю над остеопорозом у женщин в постклимактерическом периоде (2008)

Препарат	Влияние на риск перелома позвоночника		Влияние на риск непозвоночных переломов	
	Остеопороз	Тяжелый остеопороз	Остеопороз	Тяжелый остеопороз
Алендронат	+	+	НД	+ (в т.ч. ТС)
Ризендронат	+	+	НД	+ (в т.ч. ТС)
Ибандронат	НД	+	НД	+b
Золедроновая кислота	+	+	НД	НД(+)c
Гормонозаместительная терапия	+	+	+	+
Ралоксифен	+	+	НД	НД
Терипаратид и паратгормон	НД	+	НД	+
Стронция ранелат	+	+	+	+ (в т.ч. ТС)

Примечания: НД – не имеется доказательств, + - эффективный препарат, а – женщины с предшествовавшими переломами позвоночника, b – только в подгруппах пациенток (анализ последствий), с – смешанная группа с преобладанием переломов позвоночника или без них, ТС – тазобедренный сустав.

https://t.me/medknigi

ситометрия — наиболее эффективный метод оценки проводимого лечения.

В Европейском руководстве по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постклимактерическом периоде (2008) указывается, что наиболее часто используемыми в Европе медикаментами для лечения остеопороза являются ралоксифен, бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, ризедронат), препараты паратиреоидного гормона, стронция ранелат. Все эти препараты продемонстрировали снижение риска переломов позвоночника, некоторые — снижение риска переломов других локализаций, в том числе переломов шейки бедра. В **табл. 74.26** представлена «противопереломная» эффективность наиболее часто используемых препаратов для лечения постменопаузального остеопороза.

Особенности лечения остеопороза у мужчин

Остеопороз у мужчин имеет некоторые патогенетические особенности по сравнению с женщинами. К ним относятся:

- анатомические особенности костной ткани (размер костей и общая костная масса больше по сравнению с женщинами);
- меньшие потери костной ткани с возрастом у мужчин по сравнению с женщинами;
- более выраженная устойчивость периферических костей к переломам у мужчин по сравнению с женщинами и, следовательно, более низкая распространенность переломов;
- появление переломов у мужчин в среднем на 10 лет позже по сравнению с женщинами;
- медленное и постепенное снижение тестостерона у мужчин по сравнению с быстрым снижением эстрогенов у женщин после наступления менопаузы;
- выраженное повышение костной резорбции в более позднем возрасте у мужчин (обычно после 65 лет) по сравнению с женщинами (после менопаузы) и более позднее развитие остеопороза у мужчин по сравнению с женщинами;
- естественно, значительная роль дефицита андрогенов в развитии остеопороза (у женщин наибольшую роль играет дефицит эстрогенов в развитии постменопаузального остеопороза). Влияние андрогенов на метаболизм костной ткани заключается в следующем: подавляют костную резорбцию, замедляют скорость апоптоза остеобластов и остеокластов, стимулируют пролиферацию остеобластов, стимулируют периостальный рост костей;
- более высокая частота вторичного остеопороза (у 30–60 % мужчин) по сравнению с женщинами;
- более частая роль курения и злоупотребления алкоголем в развитии остеопороза по сравнению с женщинами.

A. A. Khan, A. B. Holsam и соавт. (2007) выделяют следующие ***факторы риска переломов у мужчин***:

- предшествующие переломы после 40 лет;
- особенно компрессионные переломы позвонков;
- прием глюкокортикоидов более 3 месяцев;
- возраст старше 65 лет;
- болезни или состояния, ассоциирующиеся с низкой МПК;
- наследственность (переломы у родителей);
- злоупотребление алкоголем;
- первичный или вторичный гипогонадизм;
- низкая масса тела (ИМТ< 20 кг/м^2);
- курение;
- лечение аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона опухоли простаты.

Особенно высокий риск переломов имеют мужчины:

- старше 65 лет и с Т-критерием −2,5 и менее (в любой области измерения);
- старше 50 лет с переломами периферических костей при низком уровне травмы или с переломами позвонков и Т-критерием −1,5 и менее;
- любого возраста с глюкокортикоидным остеопорозом или с клиникой гипогонадизма и Т-критерием -1,5 и менее;
- от 40 до 50 лет с предшествующими переломами при низком уровне травмы и значениями Z-критерия ниже -2.

В диагностике остеопороза у мужчин учитываются клинические проявления остеопороза, перенесенные ранее переломы и обстоятельства их развития, наличие факторов риска остеопороза, в том числе вторичного, данные измерения минеральной плотности костной ткани (прежде всего на основании двухэнергетической абсорбциометрии центрального скелета — позвоночника и проксимального отдела бедренных костей). Ниже приведены рекомендации по диагностике остеопороза у мужчин Российской ассоциации по остеопорозу (2009, в скобках — уровень доказательности).

1. Наличие у мужчин факторов риска остеопороза и ассоциированных с ним переломов следует учитывать при постановке диагноза остеопороза (A).

https://t.me/medknigi

2. У мужчин 50 лет и старше диагноз остеопороза устанавливается по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии при Т-критерии ниже -2,5 СО, а при наличии факторов риска (переломов при низком уровне травмы, клиники гипогонадизма, приеме глюкокортикоидов) при Т-критерии ниже -1,5 СО (В).
3. У мужчин моложе 50 лет диагноз остеопороза устанавливается по Z-критерию при его значении ниже -2,0 и не может устанавливаться только на основании данных МПК (В).

При диагностике остеопороза принимаются, конечно, во внимание данные рентгенографии, однако следует учесть, что деформации позвонков, выявляемые на рентгенограммах позвоночника, могут быть следствием как остеопороза, так и травм или даже чрезмерных физических нагрузок. При выявлении деформаций позвонков у мужчин рекомендуется подтверждение диагноза остеопороза с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Учитывая, что оценка минеральной плотности костной ткани чрезвычайно важна для своевременной диагностики остеопороза, целесообразно привести показания для этого метода исследования (Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry — официальная позиция Международного общества по денситометрии, 2007 г.):

- мужчины в возрасте 70 лет и старше;
- мужчины моложе 70 лет с клиническими факторами риска переломов (они изложены выше);
- мужчины любого возраста в следующих ситуациях:
 а) с переломами костей в анамнезе вследствие минимальной травмы;
 б) с заболеваниями, влияющими на метаболизм кальция в костной ткани;
 в) принимающие лекарственные средства, влияющие на обмен кальция в костной ткани;
 г) для оценки эффективности антирезорбционной терапии.

Большую роль в диагностике остеопороза, особенно его вторичных форм, играют лабораторные методы исследования. Наряду с вышеуказанными лабораторными методами диагностики остеопороза (определение маркеров костеобразования и костной резорбции), обязательно необходимо изучать следующие показатели: общий анализ крови и мочи, содержание в крови кальция, общего белка и белковых фракций, активность аминотрансфераз, уровень креатинина в сыворотке крови и его клиренс, активность щелочной фосфатазы, содержание в крови тиреотропного гормона, свободного тироксина, тестостерона (общего и свободного), кортизола, адренокортикотропного гормона, пролактина.

Следует отметить, что большую роль среди причин вторичного остеопороза у мужчин играют возрастной андрогенный дефицит и другие формы гипогонадизма. Подробно о гипогонадизме у мужчин, в том числе возрастном андрогенном дефиците см. в соответствующих главах тома «Лечение эндокринных заболеваний». Здесь лишь отметим, что под возрастным андрогенным дефицитом понимают клинико-биохимический синдром у мужчин, обусловленный возрастным снижением содержания в крови тестостерона. Одним из основных клинических проявлений возрастного андрогенного дефицита («мужского климакса») является развитие остеопороза. Наиболее высокий уровень тестостерона в крови мужчины наблюдается в возрасте 25—30 лет, затем он начинает прогрессивно снижаться, в среднем на 1,6 % в год (общий тестостерон), на 2,8 % в год (свободный тестостерон), при этом на 1,3 % в год возрастает уровень глобулина, связывающего половые гормоны, что, конечно, ведет к снижению биологически активной свободной фракции тестостерона (данные Массачусетского проспективного исследования, Feldman и соавт., 1994). Распространенность возрастного андрогенного дефицита колеблется, по данным разных авторов, у мужчин старше 30 лет от 7 до 30 % (И. И. Дедов, С. Ю. Калинченко, 2006). Естественно, что процент мужчин с возрастным андрогенным дефицитом увеличивается по мере увеличения возраста мужчины.

Существует множество причин первичного и вторичного гипогонадизма у мужчин, способствующего развитию у них остеопороза (см. том «Лечение эндокринных заболеваний»).

Основные показатели гормонального статуса, используемые для диагностики гипогонадизма у мужчин, представлены в **табл. 74.27**.

Основные принципы и методы лечения остеопороза у мужчин

В настоящее время определены группы мужчин с высоким риском остеопороза, которым следует обязательно проводить лечение:

- возраст 65 лет и старше с Т-критерием -2,5 и менее (в любой области измерения);
- возраст 50 лет и старше с переломами периферических костей при низком уровне травмы или с переломами позвонков и Т-критерием -1,5 и менее;

https://t.me/medknigi

Таблица 74.27. Основные лабораторные показатели, отражающие гормональный статус мужчины и применяющиеся для диагностики гипогонадизма у мужчин

Гормоны, определяемые в крови	Нормальные значения	Первичный гипогонадизм	Вторичный гипогонадизм
Тестостерон общий	12-30 ммоль/л, 3,46-8,5 нг/мл	снижен	снижен
Тестостерон свободный	174-900 пкмоль/л, 1-3,5 нмоль/л, 60-132 пг/мл	снижен	снижен
Лютеотропный (лютеинизирующий) гормон	2-10 МЕ/мл	норма или повышен	снижен
Фолликулостимулирующий гормон	1-7 МЕ/мл	норма или повышен	снижен

- мужчины любого возраста с глюкокортикоидным остеопорозом и Т-критерием -1,5 и менее;
- мужчины любого возраста с клиникой гипогонадизма и Т-критерием -1,5 и менее;
- возраст от 40 до 50 лет с предшествующими переломами при низком уровне травмы и значениями Т-критерия ниже -2,0;
- мужчины с идиопатическим остеопорозом в возрасте моложе 50 лет, особенно при наличии в анамнезе переломов позвонков.

Кроме того, конечно, следует проводить лечение мужчин с остеопорозом (Т-критерий -2,5 и меньше) в возрасте от 50 до 65 лет даже при отсутствии факторов риска и переломов.

Основные принципы и правила лечения остеопороза у мужчин соответствуют тем же положениям, которые были изложены выше. Все мужчины для профилактики и лечения остеопороза должны включать в пищевой рацион продукты питания, содержащие кальций, и кроме того, принимать препараты кальция и витамина D. Для мужчин в возрасте до 50 лет потребность в кальции составляет 1000 мг в сутки, в возрасте 50 лет и старше — 1500 мг в сутки, потребность в витамине D для мужчин составляет 800 МЕ/сут.

Перечень препаратов для лечения остеопороза у мужчин менее обширный, чем для лечения остеопороза у женщин. Вышеизложенные препараты прежде всего анализировались и оценивались для лечения постменопаузального остеопороза.

В настоящее время для лечения остеопороза у мужчин рекомендуется применять препараты алендроната, терипаратид, кальцитонин, препараты кальция и витамина D. Формы выпуска, методика применения этих препаратов изложены выше.

Лечение бисфосфонатами

Препараты алендроната широко применяются для лечения остеопороза у мужчин (уровень доказательности А). Установлена высокая терапевтическая эффективность алендроната, лечение алендронатом снижает риск переломов позвоночника, увеличивает минеральную плотность костной ткани позвонков через 3 года лечения на 8,8 % (Olszynski и соавт., 2006; Gonnelli и соавт., 2003; Sawka и соавт., 2005).

Лечение терипаратидом

Терипаратид показан для лечения остеопороза у мужчин (уровень доказательности В). Этот препарат увеличивает минеральную плотность костной ткани позвонков и бедренной кости у мужчин с остеопорозом и снижает риск развития переломов тел позвонков (уровень доказательности В). Эти данные об эффективности терипаратида у мужчин с первичным остеопорозом получены в исследованиях Orwoll (2003) и Kaufman и соавт. (2005), выполненных в соответствии с требованиями доказательной медицины.

Лечение кальцитонином лосося

В настоящее время пока не получены доказательства способности кальцитонина лосося уменьшать риск переломов позвонков и периферических переломов. Вместе с тем в исследованиях Toth и соавт. (2005) и Trovas и соавт. (2002) достоверно установлено повышение минеральной плотности костной ткани позвонков и снижение уровня маркеров костной резорбции при лечении остеопороза у мужчин кальцитонином лосося.

В клинических рекомендациях Российской

https://t.me/medknigi

ассоциации по остеопорозу «Остеопороз, диагностика, профилактика и лечение» (2009) указывается, что назальный спрей кальцитонина лосося 200 МЕ/сут в непрерывном или интермиттирующем режиме может применяться у мужчин с остеопорозом с целью замедления скорости костной резорбции и повышения минеральной плотности костной ткани позвоночника (уровень доказательности В).

Лечение остеопороза у мужчин активными метаболитами витамина D

Активные метаболиты витамина D одинаково эффективны у мужчин и женщин с остеопорозом и вышеизложенные рекомендации по применению активных метаболитов витамина D полностью применимы к мужчинам, страдающим остеопорозом.

В рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу «Остеопороз, диагностика, профилактика, лечение» (2009) указывается, что активные метаболиты витамина D показаны для лечения остеопороза у мужчин (уровень доказательности D).

Лечение остеопороза у мужчин препаратами тестостерона

Имеются сообщения, подтверждающие эффективность применения андрогенов при остеопорозе у мужчин, о чем свидетельствовали такие показатели, как снижение потери костной массы, снижение экскреции с мочой маркеров костной резорбции (гидроксипролина, пиридинолина), повышение в крови уровня маркеров остеосинтеза, в частности, остеокальцина (Benito и соавт., 2005; Reid и соавт., 2001; Tenover, 1992). Большой интерес представляет исследование Benito и соавт. (2005) с использованием методов микро-магниторезонансной томографии и двухэнергетической абсорбциометрии, в котором установлена положительная динамика минеральной плотности костной ткани и трабекулярной архитектоники при проведении заместительной терапии тестостероном. В исследовании Morley и соавт. (2001) отмечено повышение минеральной плотности костей на 14 % под влиянием лечения тестостероном. В метаанализе Michal и соавт. (2006), включавшем 365 мужчин с остеопорозом, лечившихся тестостероном, показано повышение минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника на 8 % и недостоверное повышение ее в области бедра на 4 %. Однако во всех исследованиях не установлено снижение риска переломов под влиянием лечения тестостероном.

Указанные обстоятельства объясняют позицию FDA (Food and Drug Administration) в отношении тестостерона: он не одобрен для лечения остеопороза, но может быть рекомендован мужчинам с симптомами гипогонадизма при отсутствии противопоказаний.

Таким образом, в настоящее время общепринятой точкой зрения является следующее положение: лечение мужчин с остеопорозом препаратами тестостерона следует производить только при наличии гипогонадизма, в том числе возрастного андрогенного дефицита, причем важно верифицировать гипогонадизм путем лабораторного определения содержания в крови тестостерона. В ходе заместительной терапии необходимо добиться целевого уровня тестостерона, который соответствует нормальным величинам молодых мужчин, но при этом нельзя достигать суперфизиологических уровней тестостерона в крови (Jochenhovel F., 2004).

Разумеется, назначению тестостерона должно предшествовать тщательное обследование пациента как в плане постановки диагноза остеопороза, так и в отношении тщательного выяснения причины и формы гипогонадизма.

Заместительная терапия препаратами тестостерона оказывает благотворное влияние на мужской организм: способствует увеличению мышечной массы и физической силы, уменьшению жировых отложений (в том числе уменьшению количества висцерального, абдоминального жира), значительно улучшает половую функцию, способствует повышению минеральной плотности костной ткани.

Следует учесть, что абсолютными противопоказаниями к лечению препаратами тестостерона являются рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (особенно с инфравезикальной обструкцией мочеиспускательного канала), рак грудной железы, гематокрит ≥ 55 %, аллергия на препараты тестостерона. Относительными противопоказаниями являются: синдром ночных апноэ, гематокрит ≥ 52 %, тяжелая сердечная недостаточность, синдром полицитемии, гинекомастия, задержка жидкости в организме, отеки, нарушение сперматогенеза.

Перед началом лечения препаратами тестостерона пациент должен пройти тщательное урологическое обследование, включающее ультразвуковое исследование предстательной железы.

Подробно лечение мужского гипогонадизма

Таблица 74.28. Причины синдрома Кушинга (Laycock, Wise, 1996)

Кортикотропинзависимый синдром Кушинга	
Болезнь Кушинга	**64%**
Эктопический АКТГ-синдром	**13%**
Эктопический КРГ-синдром	1%
Кортикотропиннезависимый синдром Кушинга	
Аденома надпочечников	10%
Рак надпочечников	**8%**
Узелковая гиперплазия	**2%**
Псевдосиндром Кушинга	
Депрессия	1%
Алкоголизм	1%

изложено в томе «Лечение эндокринных заболеваний». Здесь же лишь отметим, что для заместительной терапии первичного мужского гипогонадизма наиболее часто применяются инъекционные препараты тестостерона продленного действия, чаще всего *омнадрен-250*, содержащий в 1 ампуле (1 мл) тестостерона пропионата 30 мг, тестостерона фенилпропионата 60 мг, тестостерона капроната 100 мг. Омнадрен-250 вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в 3 недели. Аналогичным является препарат *сустанон-250.*

В последние годы стали применять препарат *небидо*, содержащий ундеканоат тестостерона длительного действия в виде масляного раствора, который вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в 3 месяца.

Широко применяется также трансдермальный препарат тестостерона — *андрогель*, который выпускается в тубах (пакетиках), содержащих 50 мг тестостерона в виде геля (1 % раствор тестостерона 5 мл). Препарат наносится на чистую, сухую кожу плеч, предплечий или живота 1 раз в день и быстро всасывается.

Эти же препараты применяются и для лечения возрастного андрогенного дефицита по тем же схемам.

Глюкокортикостероидный остеопороз

Глюкокортикостероидный остеопороз — это форма вторичного остеопороза, вызванная избытком эндогенных или экзогенных глюкокортикоидов.

Этиология глюкокортикостероидного остеопороза:

1. Длительный прием глюкокортикоидов. Тяжесть остеопороза прямо пропорциональна общей дозе глюкокортикоидов и длительности лечения. Развитию остеопороза способствует также недостаточная физическая активность больных.
2. Болезнь Иценко-Кушинга — АКТГ-секретирующая опухоль гипофиза, вызывающая увеличение надпочечников и гиперсекрецию глюкокортикоидов.
3. Синдром Иценко-Кушинга надпочечникового генеза — избыточная секреция глюкокортикоидов, обусловленная опухолью коры надпочечников (кортикостерома, рак) или гиперпластической тканью коры надпочечников (узловая, мелкоузловая гиперплазия).
4. Эктопический синдром Кушинга — избыточная нерегулируемая секреция АКТГ с негипофизарными злокачественными опухолями (рак легких, медуллярный рак щитовидной железы; реже — карциноиды ЖКТ).

В **табл. 74.28** представлена частота встречаемости различных причин синдрома Кушинга.

Частота развития глюкокортикостероидного остеопороза изучалась Л. Я. Рожинской (2000):

- При *экзогенном гиперкортицизме* (в результате терапевтического применения ГК) остеопороз развивается у 20−40 % больных и зависит от длительности применения, доз ГК и возраста, в котором проводится лечение.
- При *эндогенном гиперкортицизме* (синдром или болезнь Иценко-Кушинга) остеопороз выявляют у 50−95 % больных. При обследовании 259 больных с гиперкортицизмом в Эндокринологическом научном центре РАМН остеопороз был обнаружен у 91 % обследованных, переломы тел позвонков или ребер — у 58 %.

Основными факторами риска развития глюкокортикоидного остеопороза являются:

- высокая суммарная доза глюкокортикоидов — согласно T. Gee (1996) более 7,5 мг преднизолона в день дольше 3 месяцев; по данным Gennari (1986) при лечении преднизолоном в суточной дозе 20 мг потеря костной массы в поясничном отделе позвоночника составляет 20−30 % в первые 6−12 месяцев лечения, а затем выходит на плато (3,5 %);
- возраст старше 50 лет;
- постменопаузальный период;
- низкая масса тела;
- гиподинамия;
- общие факторы риска развития остеопороза (изложены ранее).

При лечении системными глюкокортикоидами отмечаются следующие *изменения минеральной плотности костной ткани* (Van Staa и соавт., 2002):

- Лечение системными ГК приводит к быстрому снижению МПК в течение всего периода ле-

Таблица 74.29. Относительный риск переломов при лечении преднизолоном (Van Staa и соавт., 2000)

Риск перелома шейки бедра			Риск перелома позвоночника		
<2,5 мг/сут	2,5-7,5 мг/сут	>7,5 мг/сут	<2,5 мг/сут	2,5-7,5 мг/сут	>7,5 мг/сут
0,99%	1,77%	2,27%	1,55%	2,59%	5,18%

чения. Наиболее выраженное снижение МПК наблюдается в первый год лечения, достигая 30 % в первые 6 мес. лечения;

- МПК при лечении ГК снижается и составляет по сравнению с нормой:
 а) в позвоночнике 89,4 %;
 б) в шейке бедра 88,8 %;
 в) в дистальном отделе предплечья 88,3 %;
 г) в средней 1/3 предплечья 92,2 %.
- Существует корреляция между кумулятивной дозой системных ГК и уменьшением МПК позвоночника и проксимального отдела бедра;
- После прекращения лечения ГК снижение МПК прекращается, потери становятся обратимыми.

Дозы системной ГК терапии, вызывающей остеопороз:

1. Наибольший риск развития переломов имеют больные, принимающие ГК в дозе 7,5 мг/сут и более в эквиваленте к преднизолону.
2. Прием меньших доз (2,5–7,5 мг/сут) в эквиваленте к преднизолону также сопровождается высоким риском развития переломов.
3. Увеличение риска переломов даже при дозе 2,5–7,5 мг/сут указывает на то, что не существует «безопасной дозы» системных ГК.
4. Чем выше доза ГК, тем больше риск развития переломов.

Длительность системной ГК-терапии, вызывающей остеопороз:

- Прием ГК в течение 3 мес. может привести к повышению риска переломов.
- Результаты метаанализа 66 работ по исследованию риска возникновения переломов у пациентов, длительно (более 3 мес.) получавших системные ГК в дозе 5 мг/сут и более в эквиваленте к преднизолону, подтвердили факт снижения МПК и увеличения риска развития переломов.
- Влияние коротких курсов, периодичности приема системных ГК менее изучено. При исследовании этих факторов должны быть оценены необходимость проведения профилактики потерь костной ткани и риск возникновения переломов.

В **табл. 74.29** представлены данные об относительном риске переломов при лечении преднизолоном.

В **табл. 74.30** приводится частота переломов при некоторых заболеваниях у больных, получавших системную глюкокортикоидную терапию.

В отношении развития остеопороза при лечении ингаляционными глюкокортикостероидами ведущими являются следующие представления:

- Ингаляционные ГК оказывают менее выраженное влияние на МПК по сравнению с

Таблица 74.30. Частота переломов у больных, получающих терапию ГКС

Авторы	Заболевания	n	Частота,%	Локализация	Доза, мг/сут	Длительность, лет
Adinoft и соавт., 1983	Астма	128	11	Ребра/ позвоночник	30	8
Verstraeten и соавт.	Ревматоидный артрит	93	16,3	Позвоночник/ бедро	8,9	4,7
Dykman и соавт., 1986	Ревматоидный артрит/СКВ*	93	18	Позвоночник	15,6	4,0
Badlet и соавт., 1960	ЮРА*	63	15	Позвоночник/ другие	25	1,4-2,7
Luengo и соавт., 1991	Астма	35	20	Позвоночник	8,0	8,5

Примечания: *СКВ – системная красная волчанка, ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит.

https://t.me/medknigi

системными ГК, поэтому их назначение предпочтительнее.

- По данным Cochrane Review (2001) у больных астмой и ХОБЛ с легким течением ингаляционный прием до 2200 мкг беклометазона дипропионата или 1100 мкг будесонида, флутиказона пропионата в течение 2–3 лет не приводит к снижению МПК и увеличению риска переломов.
- При приеме высоких доз отмечается изменение маркеров костного обмена, но не изменение МПК и появление переломов.
- Необходимы длительные проспективные исследования для оценки эффекта обычных и высоких доз ингаляционных ГК.

Основными *патогенетическими факторами глюкокортикоидного остеопороза* являются:

- Уменьшение всасывания кальция в кишечнике под воздействием больших доз глюкокортикоидов;
- Повышение экскреции кальция с мочой;
- Снижение экспрессии рецепторов для витамина D_3;
- Усиление синтеза паратгормона;
- Снижение синтеза половых гормонов;
- Снижение синтеза PgE_2 (он стимулирует синтез коллагена и неколлагеновых белков остеобластами);
- Снижение синтеза коллагена и неколлагеновых белков костной ткани;
- Сижение синтеза локальных факторов роста костной ткани (инсулиноподобного фактора роста ИПФР-1, трансформирующего фактора роста ТФР-β;
- Нарушение экспрессии молекул адгезии (β-интегрина) на остеобластах и вследствие этого снижение взаимодействия остеобластов с костным мозгом и угнетение синтеза остеобластами костного вещества;
- Подавление синтеза остеокальцина;
- Стимуляция функции остеокластов.

Схема патогенеза глюкокортикоидного остеопороза представлена на **рис. 74.5**.

Клиническая картина глюкокортикостероидного остеопороза в целом идентична описанной выше. Л. Я. Рожинская (2002) отмечает, что для глюкокортикостероидного остеопороза характерны следующие особенности:

А. Прежде всего характерно поражение костей осевого скелета:
- тел позвонков,
- ребер,
- костей таза,
- свода черепа,
- развитие асептического некроза головки бедренной кости (чаще встречается при экзогенном гиперкортицизме).

Б. Для стероидного повреждения скелета в детском возрасте типична задержка линейного роста.

Кроме того, следует учесть, что относительный риск переломов у мужчин и женщин, получающих системные глюкокортикостероиды, выше, чем в популяции. По данным Cooper и соавт. (1995),



Рис. 74.5. Патогенез глюкокортикостероидного остеопороза. *Примечание:* ↑ – увеличение, ↓ – снижение, ПТГ – паратгормон, ОК – остеокласты, ОБ – остеобласты.

https://t.me/medknigi

использование системных глюкокортикоидов удваивает риск переломов бедра. Локализация переломов различна, а переломы позвонков чаще всего протекают бессимптомно.

Важно помнить, что глюкокортикостероидиндуцированные переломы возникают при показателях минеральной плотности костной ткани более высоких, чем переломы у больных с постменопаузальным остеопорозом (Luengo и соавт., 1994; Guidbjomsson и соавт., 2002).

Диагностика глюкокортикостероидного остеопороза базируется на следующих положениях:

- указание в анамнезе на лечение системными глюкокортикостероидами;
- наличие клинических и лабораторных симптомов гиперкортицизма (диспластическое ожирение с преимущественным отложением жира в области лица, груди, живота; багрово-красный цвет лица, атрофия мускулатуры, мышечная слабость; истончение кожи и кровоизлияния на ней; багрово-красные полосы растяжения кожи преимущественно в подмышечных впадинах, в области грудных желез, живота, внутренней поверхности бедер; артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе или гипергликемия; высокий уровень кортизола в крови; нарушение менструального цикла);
- наличие клинических признаков остеопороза (они изложены ранее);
- соответствующие показатели костной денситометрии (желательно использовать двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию позвоночника, проксимальных отделов бедренной кости); согласно рекомендациям Британского национального общества остеопороза, пороговым значением для диагностики остеопороза у пациентов с гиперкортицизмов является значение Т-критерия менее −1,5;
- рентгенофотометрия позвоночника;
- определение маркеров костной резорбции (С-телопептиды, N-телопептиды с пиридинолиновой сшивкой) и костеобразования (костный изофермент щелочной фосфатазы, остеокальцин).

Основные принципы профилактики глюкокортикостероидного остеопороза

- Регулярные физические упражнения, отказ от курения и алкоголя;
- как можно более ранняя и точная диагностика заболевания, вызвавшего синдром гиперкортицизма и своевременное его лечение;
- использование минимальных эффективных терапевтических доз глюкокортикоидных препаратов, снижение дозы системных глюкокортикоидов на фоне их применения местно (например, внутрисуставно или путем ингаляций); по возможности, сокращение длительности глюкокортикоидной терапии;
- применение диеты, обогащенной кальцием и витамином D, всем больным, страдающим эндогенным гиперкортицизмом или получающим глюкокортикоидную терапию;
- обязательное назначение препаратов кальция и витамина D на протяжении всего времени лечения пациента системными глюкокортикостероидами; доза витамина D для взрослых составляет 800 МЕ/сут, элементарного кальция — 1000–1500 мг/сут; целесообразно применение препаратов кальция производить под контролем содержания кальция в крови;
- прием системных глюкокортикостероидов в дозе 7,5 мг/сут и более продолжительностью свыше 3 месяцев требует проведения профилактических и лечебных мероприятий в отношении остеопороза;
- прием системных глюкокортикостероидов в дозе 2,5–7,5 мг/сут продолжительностью более 3 месяцев требует тщательного клинического и инструментального обследования (оценка факторов риска, рентгеноморфометрия позвоночника, денситометрия) для того, чтобы решить вопрос о необходимости проведения профилактических мероприятий;
- препаратом первой линии для профилактики остеопороза является алендронат;
- проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии осевого скелета (1 раз в 3–6 месяцев у пациентов с гиперкортицизмом или принимающих системные глюкокортикоиды для своевременной оценки состояния костной ткани и мониторинга профилактических и лечебных мероприятий.

Лечение больных глюкокортикоидным остеопорозом

Рекомендуется лечение глюкокортикоидного остеопороза начинать при отклонении от пика костной массы (Т-критерий) на −1,5. Одновременно с препаратами для лечения остеопороза пациенты должны получать препараты витамина D и препараты кальция.

Для лечения глюкокортикостероидного остеопороза в настоящее время применяются бисфосфонаты, кальцитонин лосося, активные метаболи-

ты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол), терипаратид, заместительная гормональная терапия.

Лечение бисфосфонатами

В ряде рандомизированных контролируемых исследований (Saag и соавт., 1998; Sambrook и соавт., 2003; Lau и соавт., 2001; de Nijs и соавт., 2006; Tascioglu и соавт., 2005) установлено, что алендронат в дозе 5–10 мг/сут увеличивает минеральную плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника и шейки бедра у больных, принимающих системные глюкокортикостероиды. Доказана также способность алендроната в дозе 5–10 мг/сут снижать риск переломов позвонков у женщин, принимающих системные глюкокортикостероиды в постменопаузе.

В настоящее время алендронат является препаратом первой линии для профилактики и лечения глюкокортикостеродидного остеопороза (уровень доказательности А).

На основании результатов исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, бисфосфонаты (в первую очередь, алендронат) следует применять как антиостеопоротические препараты первой линии в следующих группах больных, получающих глюкокортикостероиды:

- пациентам, которым только что назначена глюкокортикоидная терапия (с целью предотвращения потери костной массы), а также пациентам, которые уже длительно получают глюкокортикоиды, имеют установленный остеопороз или переломы, обусловленные остеопорозом;
- женщинам в пременопаузе и в постменопаузе, получающим заместительную гормональную терапию, а также мужчинам целесообразно назначать алендронат в дозе 5 мг/сут; женщинам в постменопаузе, не получающим заместительную гормональную терапию, назначают алендронат 10 мг/сут.

Лечение алендронатом проводится на фоне постоянного приема препаратов кальция и витамина D.

Лечение кальцитонином лосося

Исследования по эффективности препаратов кальцитонина лосося в первичной и вторичной профилактике и лечении глюкокортикостероидного остеопороза (Adachi и соавт., 1997; Luengo и соавт., 1994; Healey и соавт., 1996; Channey и соавт., 2004) позволили сделать следующие выводы в отношении препаратов кальцитонина лосося в лечении глюкокортикостероидного остеопороза:

- кальцитонин лосося увеличивает минеральную плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника у больных, принимающих системные глюкокортикоиды; наряду с этим он не влияет существенно на минеральную плотность костной ткани в области шейки бедра и не снижает риск переломов позвонков у больных, которые лечатся системными глюкокортикостероидами (уровень доказательности А);
- кальцитонин лосося является препаратом второго ряда для пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани, получающих длительную системную глюкокортикоидную терапию;
- кальцитонин лосося в инъекционной или интраназальной формах может быть использован в профилактике или лечении глюкокортикоидного остеопороза в постоянном или интермиттирующем режиме, но не является препаратом первого выбора в связи с отсутствием данных о влиянии на риск переломов;
- кальцитонин лосося может быть применен у тех пациентов, которые не переносят бисфосфонаты или не желают их принимать, или имеют к ним противопоказания; кроме того, кальцитонин лосося рекомендуется назначать при выраженном болевом синдроме, связанном с компрессионным переломом позвонков при системной глюкокортикоидной терапии;
- на фоне лечения препаратами кальцитонина лосося следует принимать препараты кальция и витамина D.

Лечение активными метаболитами витамина D

Установлено, что активные метаболиты витамина D по сравнению с нативным витамином D более эффективно повышают минеральную плотность поясничного отдела позвоночника и шейки бедра и снижают риск переломов позвонков. Однако они уступают по названным параметрам бисфосфонатам.

Лечение альфакальцидолом

Исследования Reginster и соавт. (1999), Lacatos и соавт. (2000), Ringe и соавт. (2004) убедительно доказали возможность альфакальцидола предотвращать потерю минеральной плотности костной ткани, особенно в поясничном отделе позвоночника, у больных, принимающих системную глюкокортикостероидную терапию.

https://t.me/medknigi

Большой интерес представляет исследование Ringe и соавт. (2004), результаты которого свидетельствуют о том, что альфакальцидол у пациентов, длительно принимающих системные глюкокортикоиды, не только увеличивает минеральную плотность костной ткани в области поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, но и снижает риск переломов позвонков, периферических переломов и переломов любой локализации.

В рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу «Остеопороз: диагностика, профилактика, лечение» (2009) указывается, что «для лечения глюкокортикоидного остеопороза может использоваться альфакальцидол» (уровень доказательности А).

Лечение кальцитриолом

Установлено, что кальцитриол (активный метаболит витамина D) предотвращает снижение минеральной плотности поясничного отдела позвоночника и шейки бедра у больных, принимающих системные глюкокортикостероиды (Dykman и соавт., 2000). Наряду с этим кальцитриол не снижает риск переломов позвонков и периферических переломов у пациентов, получающих системную глюкокортикостероидную терапию.

В рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу «Остеопороз: диагностика, профилактика, лечение» (2009) кальцитриол не предлагается для лечения глюкокортикостероидного остеопороза.

Лечение паратиреоидным гормоном

Имеющиеся в настоящее время литературные данные (Lane и соавт, 1998, 2000) свидетельствуют о том, что паратиреоидный гормон приводит к повышению минеральной плотности поясничного отдела позвоночника у больных, длительно принимающих системные глюкокортикоиды.

В исследовании Saag и соавт. (2007) сравнивалась эффективность терипаратида (20 мкг 1 раз в день) и алендроната (10 мг/сут ежедневно) у больных, длительно принимающих системные глюкокортикоиды. Исследование продолжалось 18 месяцев и было двойным слепым, рандомизированным, контролируемым. Установлено превосходство терипаратида по сравнению с алендронатом в отношении повышения минеральной плотности поясничного отдела позвоночника и бедра и в отношении снижения риска переломов позвонков, но отсутствовала разница по частоте периферических переломов.

В рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу «Остеопороз: диагностика, профилактика, лечение» (2009) терипаратид (фрагмент паратгормона 1—34) не называется среди препаратов, рекомендованных для лечения глюкокортикоидного остеопороза. Требуется дальнейшее изучение возможностей лечения глюкокортикоидного остеопороза паратгормоном.

Заместительная гормональная терапия

В настоящее время установлено, что заместительная гормональная терапия у женщин, получающих системную глюкокортикоидную терапию, приводит к повышению минеральной плотности поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, но не снижает риск переломов. Сходные данные получены в отношении лечения тестостероном мужчин, получающих системную глюкокортикостероидную терапию, однако, как указывает Tracz и соавт. (2006), влияние тестостерона на минеральную плотность шейки бедра было статистически недостоверным.

Влияние лечения тестостероном на риск переломов у больных, получающих системную глюкокортикостероидную терапию, остается не изученным.

Обсуждая заместительную гормональную терапию у больных, получающих системные глюкокортикостероиды, вероятно, необходимо принимать во внимание следующее:

- заместительная гормональная терапия может быть рекомендована женщинам в постменопаузе до 60 лет с целью профилактики остеопороза при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений;
- заместительная терапия андрогенами может быть назначена мужчинам при выявлении у них гипогонадизма.

Приводим алгоритм профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза (**рис. 74.6**).

Перспективные направления в лечении остеопороза

В настоящее время ведутся поиски новых методов лечения, наиболее перспективными из них считают следующие:

- Разрабатываются новые селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, каждый из которых имеет уникальное влияние на кость и молочную железу.
- Исследуются новые формы паратгормона, новые способы введения (трансдермальный, ингаляционный, для приема внутрь).

https://t.me/medknigi



Рис. 74.6. Алгоритм лечения и профилактики глюкокортикоидного остеопороза (И.А.Баранова, 2008).

- Разработка катепсина K (тканеспецифической цистеинпротеиназы, играющей важную роль в распаде белка костного матрикса), белка Dickkopf (он связывается с белком LRP5 — модулятором функции остеобластов), склеростина — продукта гена SOST.

Профилактика остеопороза

I. Первичная профилактика

Цель: достижение пика костной массы в период созревания и поддерживание прочности скелета в разные периоды жизни.

Мероприятия:
- здоровый и активный образ жизни, регулярные физические упражнения;
- диета с достаточным употреблением Ca;
- достаточное пребывание на солнце;
- обеспечения организма кальцием при беременности и лактации;
- устранение факторов риска остеопороза;
- прием препаратов кальция и витамина D_3;

II. Вторичная профилактика

Цель: предупреждение значительных потерь костной массы и переломов в периоды ее физиологического снижения

Мероприятия:
- здоровый образ жизни;
- физическая активность;
- диета, богатая кальцием;
- устранение факторов риска;
- прием препаратов кальция и витамина D_3;
- костная денситометрия 2 раза в год;
- заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе до 60 лет при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений и у женщин с ранней или искусственной менопаузой; при наличии противопоказаний к заместительной гормональной терапии необходимо рассмотреть возможность применения бисфосфонатов или остеогенона;
- устранение факторов риска потерь равновесия и падений.

III. Третичная профилактика

Цель: лечение остеопороза и его осложнений

Мероприятия:
- медикаментозная терапия остеопороза;
- препараты кальция и витамина D_3;
- симптоматическая терапия;
- лечение переломов, реабилитация.

75 Лечение идиопатического анкилозирующего спондилита

Идиопатический анкилозирующий спондилит (спондилоартрит), или *болезнь Бехтерева* — иммуновоспалительное заболевание из группы серонегативных спондилоартропатий, характеризующееся:

- прогрессирующим воспалительным поражением позвоночника (спондилитом) и крестцово-подвздошных сочленений (сакроилеитом) с последующим анкилозированием межпозвонковых и крестцово-подвздошных суставов, обызвествлением спинальных связок и ограничением подвижности позвоночника;
- нередко поражением периферических суставов (моно-, олигоартрит);
- развитием энтезопатий;
- разнообразными системными проявлениями (увеит, аортит и др.).

Коды согласно МКБ-10:

М 08.1 — Юношеский анкилозирующий спондилит.

М 45 — Анкилозирующий спондилит.

М 48.1 — Анкилозирующий гиперостоз Форестье.

М 46.8 — Недифференцированная спондилоартропатия.

Идиопатический анкилозирующий спондилит включен в группу серонегативных спондилоартропатий (термин предложен J. M. H. Moll), которые характеризуются отсутствием в крови ревматоидного фактора (серонегативность по РФ), ассоциацией с HLA-B27 и включают следующие заболевания:

- идиопатический анкилозирующий спондилит (спондилоартрит), или болезнь Бехтерева;
- реактивные артриты/спондилоартриты;
- псориатический артрит/спондилоартрит;
- артриты/спондилоартриты при воспалительных заболеваниях кишечника (болезни Крона, неспецифическом язвенном колите);
- недифференцированный спондилоартрит.

Серонегативные спондилоартриты можно заподозрить на основании *диагностических критериев Европейской группы по изучению спондилоартритов* (1991) (**табл. 75.1**).

Таблица 75.1. Диагностические критерии серонегативных спондилоартритов (Европейская группа по изучению спондилоартритов, 1991)

Большие критерии

- боль в позвоночнике воспалительного характера
- несимметричный артрит с локализацией преимущественно в суставах нижних конечностей

Малые критерии

- семейные случаи заболевания (наличие в анамнезе у родственников первой или второй степени родства анкилозирующего спондилоартрита, псориаза, реактивного артрита, острого увеита, болезни Крона, неспецифического язвенного колита)
- псориаз в настоящее время или в прошлом
- неспецифический язвенный колит или болезнь Крона в настоящее время или в прошлом (диагноз подтвержден рентгеноскопией кишечника или эндоскопическим исследованием)

Малые признаки

- перемежающиеся боли (то с одной, то с другой стороны) в области ягодиц в настоящее время или в прошлом
- энтезопатии (боли или болезненность в области прикрепления к пяточным костям ахиллова сухожилия или подошвенного апоневроза) сейчас или в прошлом
- эпизод острой диареи в течение 1мес. до развития артрита
- негонококковый уретрит или цервицит в течение 1 мес. до развития артрита
- сакроилеит (двусторонний II-IV стадий или односторонний III-IV стадий)

Диагностическое правило

Заболевание классифицируют как серонегативный спондилоартрит при наличии любого большого и хотя бы одного малого критерия

В 2009 г. экспертами Международной группы по изучению спондилоартритов (ASAS — The Assesment in Spondyloarthritis International Society) были предложены *следующие критерии воспалительной боли в спине* (позвоночнике), которыми можно пользоваться, определяя такой большой критерий серонегативных спондилоартритов, как боль в позвоночнике воспалительного характера:

1. Улучшение самочувствия пациентов после физических упражнений.
2. Боль в ночное время.
3. Внезапное начало.
4. Возраст начала болей до 40 лет.
5. Отсутствие улучшения состояния пациентов после отдыха.

При наличии 4 признаков из 5 можно считать боль в позвоночнике болью воспалительного характера.

Распространенность идиопатического анкилозирующего спондилоартрита колеблется от 0,1 до 1,4 %, причем мужчины болеют в 3 раза чаще по сравнению с женщинами. Болезнь развивается в возрасте 15–40 лет, но наиболее часто в течение третьего десятилетия жизни.

Этиология и патогенез

Этиология заболевания неизвестна. В основе *патогенеза* лежит иммуновоспалительный процесс с развитием воспалительных энтезопатий (воспаление мест прикрепления к кости сухожилий, связок, фиброзной части межпозвонковых дисков, капсул суставов), остеитов (воспаление собственно костной ткани), синовиита.

В патологический процесс вовлекаются суставы крестцово-подвздошные; суставы позвоночника, прежде всего дугоотростчатые (спондилоартрит), реберно-позвоночные, грудинно-ключичные, манубриостернальный, крупные суставы конечностей.

В крестцово-подвздошных сочленениях, в суставах позвоночника, суставных хрящах идут неуклонно прогрессирующие эрозивно-деструктивные процессы. В суставах позвоночника возникает как синовиит, так и энтезит с оссификацией капсулы, синхондрозом, формируются синдесмофиты, соединяющие тела позвонков в малоподвижное образование типа «бамбуковой палки». В конечном итоге формируются анкилозы позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений, чем определяется социальное значение заболевания.

В патологический процесс вовлекаются также периферические суставы (в первую очередь суставы нижних конечностей), в которых наблюдаются синовиит, выраженный фиброз синовии, суставной капсулы, наклонность к анкилозу.

Классификация идиопатического анкилозирующего спондилита

I. Иммуногенетическая характеристика:

- HLA-B27 позитивный;
- HLA-B27 негативный.

II. Клинико-морфологическая характеристика:

1. Поражение опорно-двигательного аппарата
 - спондилит/спондилоартрит;
 - сакроилеит;
 - периферический артрит (моно-, олиго-, полиартрит);
 - энтезиты;
 - бурситы.
2. Системные проявления (увеит, ирит, иридоциклит, аортит, недостаточность клапана аорты, миокардит, миокардиосклероз с нарушениями сердечного ритма и проводимости, перикардит, IgA-нефропатия, амилоидоз почек и др.).

III. Рентгенологические стадии:

Стадии сакроилеита по Келлгрену:

0 — отсутствие изменений;
1 — подозрение на наличие изменений (отсутствие конкретных изменений), нечеткость краев суставов;
2 — минимальные изменения (мелкие локальные области эрозий или склероза) при нормальной ширине суставной щели;
3 — несомненные изменения (умеренный или значительно выраженный сакроилеит с эрозиями, склерозом, расширением или сужением суставной щели или частичным анкилозом);
4 — далеко зашедшие значительные изменения (полный анкилоз).

Стадии спондилита согласно Нью-Йоркской классификации:

0 — (норма) — изменений нет;
1 — (подозрение) — нет явных изменений;
2 — (минимальные изменения) — эрозии, квадратизация + синдесмофиты на 2 позвонках;
3 — (умеренные изменения) — синдесмофиты на 3 позвонках ± сращение 2 позвонков;
4 — (значительные изменения) — сращения с вовлечением 3 позвонков.

IV. Течение заболевания:

1. Медленно прогрессирующее течение (легкая форма) — характеризуется минимальными

https://t.me/medknigi

изменениями в осевом скелете, отсутствием поражения периферических суставов, небольшим кифозом и некоторой ригидностью мышц позвоночника, трудоспособность страдает меньше.

2. Медленно прогрессирующее течение с периодами обострения (форма средней тяжести) — характеризуется обострениями, сменяющимися нередко длительными ремиссиями. Имеется периферический артрит, умеренно выраженный, однако возможна форма средней тяжести без периферического артрита. Болевой синдром в позвоночнике выражен умеренно, трудоспособность ограничена умеренно.
3. Быстро прогрессирующее течение (тяжелая форма) — характеризуется выраженными клиническими симптомами анкилозирующего спондилита и периферического артрита, быстрым развитием кифоза и анкилозов. Резко выражен болевой синдром, лабораторные показатели отражают высокую активность воспалительного процесса.
4. Септический вариант — характеризуется острым началом, интенсивными болями в позвоночнике, нарушением его функции, проливными потами, ознобами, лихорадкой, быстрым развитием висцеритов.

Предлагается также выделять *благоприятное* и *неблагоприятное* течение АС. Для неблагоприятного варианта течения АС уже в первые 10 лет болезни характерны:

- функциональные изменения 3-4-го класса (по аналогии с РА) или вынужденная смена профессии, и/или
- стойкая боль в позвоночнике с ограничением функции (ограничение движений на 50% и более), и/или
- стойкий или часто рецидивирующий периферический артрит, и/или
- системные проявления (рецидивирующий увеит, поражение сердца или амилоидоз).

V. Степени активности:

1-я — (минимальная): незначительная боль в позвоночнике (менее 3 баллов по ВАШ), минимальная скованность после утреннего пробуждения, быстро исчезающая после физических упражнений и физической активности, СОЭ до 20 мм/час, С-реактивный белок — 6–12 мкмоль/л, величина индекса BASDAI от 4 до 6.

2-я — (умеренная активность): умеренно выраженная боль в позвоночнике (3–6 баллов по шкале ВАШ), умеренно выраженная скованность только утром (в течение нескольких часов), СОЭ — от 20 до 40 мм/час, С-реактивный белок — 12–24 мкмоль/л, величина индекса BASDAI от 6 до 8.

3-я — (высокая активность): сильные постоянные боли в позвоночнике и суставах (6 баллов и более по шкале ВАШ), скованность в течение всего дня, экссудативные изменения в суставах, субфебрильная температура, висцеральные проявления, СОЭ более 40 мм/час, С-реактивный белок более 24 мкмоль/л.

- неактивный анкилозирующий спондилит (ремиссия) — боли в позвоночнике и суставах отсутствуют, ощущения скованности нет, лабораторные показатели в норме, индекс BASDAI менее 4.

VI. Степени функциональной недостаточности суставов и позвоночника:

ФН 0 — функция полностью сохранена;

ФН I — изменение физиологических изгибов позвоночника, ограничение подвижности позвоночника и суставов, сохранены самообслуживание (одевание, принятие пищи, уход за собой), непрофессиональная деятельность (элементы досуга, занятия спортом с учетом пола, возраста); ограничена профессиональная деятельность (работа, учеба, ведение домашнего хозяйства — для домашних работников);

ФН II — значительное ограничение подвижности позвоночника и суставов, способности к самообслуживанию сохранены, но ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельность, больному приходится менять профессию (III группа инвалидности);

ФН III — анкилоз всех отделов позвоночника и тазобедренных суставов, полная потеря трудоспособности (вторая группа инвалидности) и непрофессиональной деятельности или полная невозможность работать и обслуживать себя (первая группа инвалидности).

Традиционно всегда выделяли следующие *клинические формы анкилозирующего спондилита.*

1. Центральная (поражение позвоночника и крестцово-подвздошных суставов).
2. Ризомелическая (поражение осевого скелета и «корневых» суставов — тазобедренных и плечевых).
3. Периферическая (поражение позвоночника и периферических суставов по типу моно- и олигоартрита).
4. Скандинавская (поражение мелких суставов кистей и стоп).
5. Висцеральная (наличие одной из перечисленных форм и поражение внутренних органов).

В. И. Мазуров и И. Б. Беляева (2008) указывают, что изучение скандинавской формы привело к убеждению об отсутствии достаточных оснований для ее выделения, так как обычно оказывалось, что речь шла о реактивном или псориатическом артрите.

При изучении ризомелической формы установлено, что она по многим признакам оказалась идентичной центральной форме. В связи с этими обстоятельствами в настоящее время ризомелическая и скандинавская формы из классификации анкилозирующего спондилита исключены.

Учитывая вышесказанное, традиционные клинические формы в прежнем изложении можно не включать в классификацию как отдельный раздел. Центральная и периферическая формы по сути представлены в разделе II «Клинико-морфологическая характеристика», а висцеральные поражения отражены в рубрике «Системные проявления» этого же раздела.

В разделе классификации «Степени активности» для оценки интенсивности боли предлагается использование визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) — это 10-сантиметровая линейка, на которой пациенту предлагается оценить интенсивность имеющейся у него боли в см (1 см — это 1 балл),

Нуль на линейке означает отсутствие боли, 10 см (10 баллов) — соответствуют самой сильной боли, которую пациент мог испытать в течение жизни.

Индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondilytis Disease Activity Index) (**рис. 75.1**) был предложен экспертами международной организации по

1. Как бы Вы охарактеризовали выраженность слабости/утомляемости в целом за последнюю неделю?

не было 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 **очень сильная**

2. Как Вы оцениваете выраженность боли в шее, спине или в тазобедренных суставах в целом за последнюю неделю?

не было 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 **очень сильная**

3. Как Вы оцениваете выраженность боли в суставах (кроме шеи, спины или тазобедренных суставов) или их припухлости в целом за последнюю неделю?

не было 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 **очень сильная**

4. Как Вы оцениваете выраженность неприятных ощущений от прикосновения или надавливания на болезненные области за последнюю неделю? (вопрос для оценки энтезопатий)

не было 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 **очень сильная**

5. Как Вы оцениваете выраженность утренней скованности, возникающей после просыпания, в целом за последнюю неделю?

не было 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 **очень сильная**

6. Как долго длится утренняя скованность после просыпания в целом за последнюю неделю?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10

0 ч **1 ч** **2 ч**

Расчет индекса BASDAI:

- рассчитайте среднее значение для вопросов 5 и 6
- рассчитайте сумму значений для вопросов 1-4 и прибавьте ранее полученное среднее значение для вопросов 5 и 6
- разделите результат на 5

Величина индекса колеблется от 0 до 10, активность АС считается высокой, если индекс BASDAI > 4

Рис. 75.1. Расчет индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

https://t.me/medknigi

изучению анкилозирующего спондилита в 1994 г. Первая буква в аббревиатуре этого индекса взята от названия английского города Bath, где был разработан этот индекс, BASDAI — это комбинированный индекс, позволяющий комплексно оценить общее состояние больного, исходя из выраженности слабости, аксиальной и периферической боли, скованности и энтезопатий. Приведенная классификация анкилозирующего спондилита, визуально-аналоговая шкала (ВАШ), индекс BASDAI очень важны для разработки программы лечебных мероприятий и оценки их эффективности.

Диагностические критерии анкилозирующего спондилита

Существуют различные критерии для диагностики анкилозирующего спондилита. Приводим наиболее распространенные из них.

Модифицированные Нью-Йоркские диагностические критерии анкилозирующего спондилита (Van der Zinden S., Valkenburg H. A., 1984)

I. Клинические признаки (критерии)
1. Боли в нижней части спины, длящиеся не менее 3 месяцев, уменьшающиеся после физических упражнений и не стихающие в покое.
2. Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях.
3. Уменьшение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с нормальными значениями (для пола и возраста).

II. Рентгенологические признаки
1. Двухсторонний сакроилеит (стадии 2–4).
2. Односторонний сакроилеит (стадии 3–4).

К 1 стадии сакроилеита относят подозрение на наличие изменений, ко 2-й стадии — наличие эрозий и склероза, к 3-й стадии — наличие эрозий, склероза и частичного анкилоза, к 4-й стадии — полный анкилоз.

Диагноз анкилозирующего спондилита считается достоверным при наличии одного рентгенологического признака в сочетании с любым клиническим.

Диагноз анкилозирующего спондилита считается возможным либо только при наличии клинических признаков, либо при наличии лишь одного клинического признака.

Римские диагностические критерии анкилозирующего спондилита (1961)

I. Клинические критерии
1. Боль в нижнем отделе спины и скованность в течение 3 месяцев и более, не облегчающиеся в покое.
2. Боль и скованность в грудной клетке.
3. Ограничение объема движений в поясничном отделе позвоночника.
4. Ограничение экскурсии грудной клетки.
5. Ирит, увеит во время обследования или в анамнезе.

II. Рентгенологические критерии
1. Двусторонний сакроилеит.

Диагноз анкилозирующего спондилита достоверен при наличии рентгенологического признака (двустороннего сакроилеита) и четырех клинических критериев из 5.

Критерии института ревматизма РАМН

Большое практическое распространение получили диагностические критерии анкилозирующего спондилита, предложенные Институтом ревматизма РАМН (В. А. Насонова, В. А. Забродский).
1. Боль в поясничной области, продолжающаяся более 3 месяцев и не уменьшающаяся при отдыхе.
2. Боль в грудной клетке и ощущение скованности.
3. Ограничение экскурсий грудной клетки.
4. Тугоподвижность поясничного отдела позвоночника.
5. Ирит или иридоциклит в момент наблюдения или в анамнезе.
6. Типичные рентгенологические изменения, включающие двусторонний сакроилеит и синдесмофитоз.

Диагноз анкилозирующего спондилита достоверен при наличии шестого критерия и одного из первых пяти критериев.

Во всех приведенных критериях обязательно наличие рентгенологических признаков сакроилеита. Однако, к сожалению, рентгенологические признаки сакроилеита появляются не ранее, чем через 1 год от начала воспалительного процесса в крестцово-подвздошных сочленениях. Поэтому большое диагностическое значение имеют метод компьютерной томографии и особенно магнитно-резонансной томографии позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений.

МРТ-признаки идиопатического анкилозирующего спондилита подразделяются на воспалительные и структурные.

https://t.me/medknigi

Воспалительные МРТ-признаки анкилозирующего спондилита — это отек в виде сигнала низкой интенсивности в режиме T1 и в виде высокоинтенсивного сигнала в режиме T2 и T2FS в костном мозге, субхондральных отделах костей, капсуле сустава, ретроартикулярных и межкостных связках, полости сустава.

Структурные МРТ-признаки анкилозирующего спондилита — это эрозии, субхондральный склероз, анкилоз. Эрозии приводят к неровности контуров суставных поверхностей костей (особенно четко эрозии видны после МРТ с контрастированием гадолинием).

Субхондральный склероз определяется как область низкоинтенсивного сигнала, не усиливающегося после контрастирования гадолинием. Анкилоз характеризуется полным исчезновением полости сустава.

МРТ рано выявляет также воспалительные и структурные признаки сакроилеита и энтезиты.

Своевременное лечение предполагает раннюю своевременную диагностику анкилозирующего спондилита, чему способствуют ранние диагностические критерии заболевания.

Ранние диагностические критерии анкилозирующего спондилита
(Mau W. и соавт., 1990)

1. Генетический — наличие HLA B-27—1,5 балла.
2. Клинические:
 - боль в позвоночнике воспалительного типа — 1 балл;
 - боль в пояснице, иррадиирующая в ягодицы или по задней поверхности бедер, спонтанная или при проведении нагрузочных тестов на сакроилеальные сочленения — 1 балл;
 - боль в грудной клетке спонтанная или при сдавлении, или ее ограниченная экскурсия (< 2,5 см) — 1 балл;
 - периферический артрит или боль в пятках — 1 балл;
 - передний увеит — 1 балл;
 - снижение подвижности шейного или грудного отделов позвоночника в трех плоскостях — 1 балл.
3. Лабораторные:
 - повышение СОЭ (в возрасте моложе 50 лет — мужчины > 15 мм/час, женщины > 25 мм/час; в возрасте старше 50 лет — мужчины > 20 мм/час, женщины > 30 мм/час) — 1 балл.
4. Рентгенологические:
 - позвоночные симптомы — синдесмофиты (бочкообразная форма позвонков), квадратные позвонки, поражение апофизальных или костовертебральных суставов — 1 балл.

Сумма баллов больше 3,5 указывает на наличие раннего анкилозирующего спондилита.

Выбор препарата для лечения анкилозирующего спондилита в значительной мере определяется наличием или отсутствием системных поражений. Наиболее частыми поражениями органов и систем при анкилозирующем спондилоартрите являются следующие:

- *поражение глаз* (ирит, иридоциклит, передний увеит, эписклерит) −10−30 % больных;
- *поражение сердечно-сосудистой системы* (аортит, недостаточность клапана аорты, перикардит, миокардит, кардиомегалия, нарушения проводимости вплоть до полной атриовентрикулярной блокады, экстрасистолия) — 20−25 % больных;
- *поражение легких* (двусторонний пневмосклероз верхних отделов легких) — 3−5 % больных;
- *поражение почек* (вторичный амилоидоз, IgA-гломерулонефрит, интерстициальный нефрит) — 5−30 % больных;
- *поражение нервной* системы (синдром «конского хвоста», последствия атлантоаксиального подвывиха и переломов шейных позвонков с развитием параплегий, периферические моно- или полиневриты, синдром боли в нижней части спины) −3−5 % больных.

Алгоритм ранней диагностики анкилозирующего спондилита

Для практического врача-ревматолога может быть полезен алгоритм ранней диагностики анкилозирующего спондилита, представленный в публикациях Sieper J., Rudwaleit V. (2005) и Sieper J., Brandt H. C. и соавт. (2007). Алгоритм включает следующие этапы.

1. *Констатация воспалительного характера болей в нижней части спины* при наличии четырех из перечисленных шести признаков:
 - хронические (более 3 месяцев) боли в нижней части спины;
 - возраст < 50 лет при первом появлении боли;
 - утренняя скованность более 30 минут;
 - уменьшение боли после физических нагрузок, но не в покое;
 - пробуждение во второй половине ночи из-за болей в спине;
 - перемежающаяся боль в ягодицах.

https://t.me/medknigi

2. *Расспрос и обследование* в отношении признаков, характерных для спондилоартритов (включая данные анамнеза):
 - боли в пятках (энтезит);
 - дактилит (воспаление сухожилий пальцев стопы или кисти с диффузным отеком и гиперемией, палец в виде «сосиски»);
 - увеит;
 - случаи спондилоартрита в семье;
 - перемежающиеся боли в ягодицах;
 - псориаз;
 - асимметричный артрит преимущественно нижних конечностей.

 При обнаружении у больного с воспалительными болями в спине трех из приведенных признаков вероятность анкилозирующего спондилита составляет 80–95 %. При обнаружении только одного или двух признаков вероятность заболевания составляет 35 и 70 %, поэтому в такой ситуации целесообразно перейти к третьему этапу алгоритма.
3. *Определение HLA-B27.* При обнаружении HLA-B27 диагноз анкилозирующего спондилита считается обоснованным (вероятность 90 %), при отсутствии — диагноз неубедителен и маловероятен.
4. При отсутствии клинических признаков спондилоартрита у больного с воспалительным характером болей в нижней части спины при обнаружении HLA-B27 целесообразно провести *МРТ крестцово-подвздошных сочленений* — обнаружение признаков сакроилеита увеличивает вероятность анкилозирующего спондилита до 80–95 %.

Таблица 75.2. Классификационные критерии аксиального спондилоартрита (ASAS, 2009)

I. Признаки СПА:
- воспалительная боль в спине (> 3 мес. у пациента моложе 45 лет)
- артрит
- энтезит (в области пяток)
- увеит
- дактилит
- псориаз
- болезнь Крона, неспецифический язвенный колит
- хороший эффект НПВП
- СПА-артропатия у членов семьи
- HLA-B27
- повышение уровня С-РБ

II. Признаки сакроилеита по данным визуализации:
- активное (острое) воспаление по данным МРТ, *или*
- рентгенографические признаки сакроилеита (модифицированные Нью-Йоркские критерии АС)

Диагностическое правило:
Аксиальный спондилоартрит =
1. Сакроилеит по данным визуализации + признак СПА (1 и более), *или*
2. HLA-B27 + признаки СПА (2 и более)

В 2009 г. Международная рабочая группа по изучению анкилозирующего спондилита (Assesment Ankylosing Spondylitis Work Group, ASAS) предложила классификационные критерии аксиального спондилоартрита (**табл. 75.2**) Термин «аксиальный спондилоартрит» соответствует термину «центральная форма анкилозирующего спондилита» с поражением структур аксиального (осевого) скелета – позвоночника.

Лечебная программа и цели лечения

Лечебная программа включает следующие направления:
1. Санация очагов инфекции.
2. Режим.
3. Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и противоспастическими миорелаксирующими средствами.
4. Лечение глюкокортикостероидами.
5. Лечение базисными противовоспалительными препаратами (болезнь-модифицирующими средствами).
6. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами.
7. Физиотерапевтическое лечение.
8. Лечебная физкультура и массаж.
9. Санаторно-курортное лечение.
10. Хирургическое лечение.

Лечение анкилозирующего спондилита является важнейшей и, к сожалению, не до конца решенной ревматологической проблемой.

Главной задачей лечения является достижение полноценной клинико-лабораторной ремиссии заболевания, что, несомненно, сопровождается улучшением качества жизни.

Основными *целями лечения* являются:
- уменьшение выраженности боли и ощущения скованности в позвоночнике, грудной клетке — основных симптомов болезни;
- улучшение функционального состояния костно-суставной системы;
- купирование системных проявлений;
- предотвращение прогрессирования заболевания.

Санация очагов инфекции

Тщательная санация очагов инфекции играет положительную роль (хотя и не решающую, разуме-

https://t.me/medknigi

ется) в лечении заболевания в связи с возможным участием инфекционных агентов в развитии и провоцировании обострений анкилозирующего спондилита. Существует точка зрения о том, что молекула антигена HLA-B27 является своеобразным рецептором для некоторых микроорганизмов, в первую очередь, для *Klebsiella pneumoniae* и других видов энтеробактерий. Существует определенное сходство между антигенной структурой HLA-B27 и клебсиеллой. Вследствие этого антигенного сходства развиваются аутоиммунные реакции с появлением аутоантител, направленных не только против собственных тканей организма (феномен молекулярной мимикрии) с обязательным участием цитотоксических Т-лимфоцитов. В крови больных анкилозирующим спондилитом обнаружены антитела, перекрестно реагирующие с HLA-B27 и антигенами клебсиелл. Однако окончательное мнение о патогенетической и клинической значимости этого факта пока не сформировалось.

Учитывая все вышеизложенное, целесообразно проконсультировать пациента у врача-стоматолога, отоларинголога и тщательно санировать очаги зубной и носоглоточной очаговой инфекции.

Режим

Больные должны стараться вести активный образ жизни с учетом своих функциональных возможностей в зависимости от стадии и степени активности анкилозирующего спондилита, наличия системных проявлений.

Больные должны получить специальные инструкции, пройти обучение у специалиста по лечебной физкультуре и регулярно заниматься дома физическими упражнениями, направленными на сохранение нормальной осанки, улучшение подвижности позвоночника. Для сохранения правильной осанки выполняется комплекс специальных упражнений у вертикальной стенки (подъем на носки, подъем рук через стороны вверх, подъем согнутых в коленях ног, вытягивание вдоль стенки, наклоны в стороны, приседания и др.), рекомендуются также упражнения с удержанием предметов на голове (приседание, ходьба на месте и др.). Чрезвычайно важны регулярные занятия плаванием. Необходимо спать на жесткой постели, а лицам, занимающимся канцелярской работой, интеллектуальным трудом, работающим за компьютером, рекомендуется периодически вставать из-за стола, делать физкультурные упражнения, чтобы изменить неблагоприятную для позвоночника вынужденную позу.

При резком обострении заболевания и выраженном болевом синдроме больные нуждаются в постельном режиме, но даже в этот период следует постоянно заниматься с методистом по лечебной физкультуре для предотвращения тяжелых изменений осанки и нарушения функции позвоночника.

Показания к госпитализации больных:

- невозможность полностью выполнить все необходимое диагностическое и дифференциально-диагностическое обследование, особенно при нарушении самостоятельного передвижения больных;
- необходимость обследования для исключения перелома позвоночника при резком локальном усилении боли, особенно при указании на травму, падение;
- развитие полной атриовентрикулярной блокады (возможна госпитализация в кардиохирургическое отделение для решения вопроса об имплантации кардиостимулятора);
- резкое обострение заболевания с интенсивным болевым синдромом и значительным ограничением движений в позвоночнике;
- необходимость проведения глюкокортикостероидной пульс-терапии или первых внутривенных инфузий инфликсимаба;
- тяжелые системные проявления (особенно со стороны сердца и почек) — для проведения активной терапии;
- необходимость хирургических вмешательств на суставах и позвоночнике.

Специальных лечебных диет не требуется. Питание должно быть полноценным, разнообразным, а при избыточной массе тела — гипокалорийным.

Необходимо прекратить курение (курение — фактор риска неблагоприятного прогноза) и отказаться от употребления алкоголя.

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

Нестероидные противовоспалительные препараты до сих пор считаются препаратами первой линии в лечении анкилозирующего спондилита, назначаются сразу после установления диагноза и принимаются больным неопределенно долго, практически постоянно. Боль при анкилозирующем спондилите носит воспалительный характер и хорошо купируется НПВП.

При анкилозирующем спондилоартрите воспаление в пораженном позвоночнике и суставах на-

https://t.me/medknigi

блюдается практически постоянно, на протяжении всей болезни, после наступления анкилозирования может несколько ослабевать, даже исчезать, что сопровождается спонтанным ослаблением боли. И все же больному с анкилозирующим спондилитом практически не удается обходиться без НПВП. У большинства больных нестероидные противовоспалительные средства являются основной медикаментозной терапией в течение всей жизни и играют значительно более важную роль, чем при ревматоидном артрите и остеоартрозе.

В последние годы стали появляться сообщения о том, что НПВП, возможно, оказывают не только симптоматическое (противовоспалительное, противоболевое) действие, но играют в определенной степени роль болезнь-модифицирующих средств (I. H. Song и соавт., 2008). Установлено, что регулярный прием этих препаратов способен замедлить образование синдесмофитов и оссификацию позвоночника, что подтверждается рентгенологически (A. Wanders и соавт., 2005). Указанные факты являются своего рода дополнительной аргументацией того положения, что нестероидные противовоспалительные препараты должны быть незамедлительно назначены больному с анкилозирующим спондилитом сразу после установления диагноза.

Подробно о механизме действия, побочных эффектах и их профилактике см. главу «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь еще раз подчеркнем, что противовоспалительный, анальгетический, жаропонижающий эффекты связаны с блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ) или его изофермента ЦОГ-2. В настоящее время известны три изофермента ЦОГ:

- *ЦОГ-1* обладает гастроэнтероцитопротективными свойствами, так как участвует в синтезе защитных простагландинов, предохраняющих от повреждения желудочно-кишечный тракт; за счет блокады ЦОГ-1 нестероидными противовоспалительными препаратами развиваются побочные явления в виде НПВП-гастропатии, энтеропатии и гепатопатии; возможно развитие интерстициального нефрита;
- *ЦОГ-2* — индуцируется при развитии воспалительных процессов, ее ингибирование обусловливает противовоспалительный эффект НПВП;
- *ЦОГ-3* расположена в задних рогах спинного мозга, в коре головного мозга, в аорте; в физиологических условиях участвует в регуляции синтеза простациклина (обладает ангиагрегантным и вазодилатирующим эффектами), в патологии — участвует в развитии лихорадки и болевого синдрома.

Нестероидные противовоспалительные препараты блокируют активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Одним из первых **неселективных НПВП**, использованных для лечения анкилозирующего спондилита, был *индометацин* (метиндол), ставший своеобразным эталонным препаратом в лечении этого заболевания. Лечение индометацином начинают с небольших доз (50—75 мг/сут). Через 5—7 дней при хорошей переносимости препарата и с учетом эффекта, полученного на прежней дозе, дозу повышают, обычно до 150 мг в сутки. И только при очень сильных болях на непродолжительное время допускается увеличение суточной дозы до 200 мг. Постепенно, по мере улучшения состояния, следует снижать суточную дозу до 25—50 мг для продолжительного приема. Как правило, суточная доза не продленного препарата делится на 3 приема в течение суток, при очень сильных болях в суставах и позвоночнике третий прием смещают к более позднему вечернему приему или даже рекомендуют дополнительный 4-й прием препарата на ночь.

Существует ретардная форма индометацина — *метиндол-ретард* в таблетках по 75 мг, которые можно принимать 1—2 раза в день. С точки зрения комплаентности эта форма индометацина более предпочтительна, однако следует заметить, что некоторые больные отмечают менее выраженный и более медленно наступающий анальгетический эффект продленной формы препарата.

Вторым неселективным противовоспалительным препаратом, который по эффективности сравним с индометацином, является *диклофенак* (вольтарен), который применяется в суточной дозе 75—150 мг (в 2—3 приема). Существуют ретардные формы препарата — таблетки и капсулы по 100 мг (принимаются 1 раз в день).

Принято считать, что в отличие от индометацина, диклофенак реже вызывает побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта.

Другие неселективные НПВП применяются реже, хотя у многих больных могут быть эффективны: *ибупрофен* 1200—3200 мг в сутки в 4 приема, *напроксен* 0,5—0,75 г 2 раза в день внутрь, *пироксикам* 10—20 мг в сутки в 2 приема, *кетонал* (кетопрофен) в капсулах по 50 мг 3 раза в день или ретардная форма в таблетках *кетонал-ретард* 150 мг 1 раз в день. Следует отметить, что лизиновая соль кетопрофена *артрозилен* обладает нейтральным pH (7,4) и в меньшей мере раздражает желудок; применяется в ретардной форме в капсулах по 320 мг 1 раз в сутки.

Как указывалось ранее, преимущественно селективные или селективные нестероидные противовоспалительные препараты угнетают

https://t.me/medknigi

ЦОГ-2, обладают противовоспалительным эффектом и значительно реже вызывают или совсем не вызывают повреждение желудка и кишечника. Среди **преимущественно селективных нестероидных противовоспалительных препаратов** следует назвать *нимесулид* (нимесил, найз) — 200–400 мг в сутки в 2 приема, *мелоксикам* (мовалис) — 7,5–15 мг/сутки в 1 прием.

Селективные нестероидные противовоспалительные препараты избирательно угнетают активность ЦОГ-2. К этой группе относятся **коксибы**: *целекоксиб* (целебрекс) — 200–400 мг в сутки в 2 приема, *рофекоксиб* (рофил) — 12,5–25 мг 1 раз в день; *эторикоксиб* (аркоксия) — 30–60 мг 1 раз в день. *Показаниями* для назначения преимущественно селективных или селективных ингибиторов ЦОГ-2 являются плохая переносимость не менее двух неселективных НПВП (обычно индометацина и диклофенака), высокий риск развития эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта (например, язвенный анамнез), а также развитие НПВП-гастропатии (энтеропатии) при лечении классическими неселективными НПВП.

При переводе больного на лечение коксибами возрастает кардиоваскулярный риск, поэтому при наличии факторов риска следует дополнительно применять ацетилсалициловую кислоту.

При лечении больного классическими неселективными НПВП и наличии факторов риска эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта одновременно назначают ингибиторы протонной помпы или переходят на лечение селективными ЦОГ-2-ингибиторами. Подробно о профилактике осложнений при лечении НПВП см. главу «Лечение ревматоидного артрита».

У многих больных может оказаться эффективным **селективный ингибитор ЦОГ-3** — *ацетаминофен* (парацетамол), используемый по 0,5 г 4 раза в сутки (не следует превышать суточную дозу 2 г). При сильном болевом синдроме целесообразно применить комбинированный препарат паноксен, содержащий в 1 таблетке 50 мг диклофенака и 500 мг парацетамола, его можно принимать по 1 таблетке 2–3 раза в день.

При резко выраженных болях в позвоночнике и суставах для их купирования можно применить **парентеральные формы НПВП**:

- *диклоберл* — 2,5 % раствор диклофенака в ампулах по 3 мл, вводится внутримышечно 1–2 раза в день;
- *диклоран* — 2,5 % раствор диклофенака в ампулах по 3 мл, вводится внутримышечно 1–2 раза в день;
- *наклофен, фелоран, диклонат* — аналогичны диклоберлу и диклорану;
- *кетопрофен* (кетонал) — 5 % раствор по 2 мл в ампуле, вводится внутримышечно 2 мл 1–2 раза в сутки;
- *пироксикам* — раствор для инъекций в ампулах по 1 мл (содержание препарата 20 мг), вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в сутки;
- *реопирин* — в ампулах по 5 мл содержится 750 мг фенилбутазона и 750 мг аминофеназона. Вводится внутримышечно при сильном болевом синдроме по 5 мл 1 раз в сутки не более 1 недели с переходом в последующем на другие НПВП. Реопирин имеет значительные побочные эффекты (диспепсия, агранулоцитоз, лейкопения) за счет фенилбутазона, поэтому рекомендуется применять реопирин только при выраженных болях и недолго. До появления альтернативных НПВП фенилбутазон (бутадион) широко применялся для лечения анкилозирующего спондилита и считался активным препаратом. В настоящее время для регулярного лечения он не применяется из-за опасности развития лейкопении, агранулоцитоза;
- *мовалис* (мелоксикам) — в ампулах по 1,5 мл (15 мг препарата в ампуле), вводится внутримышечно по 1,5 мл 1 раз в день. Вводится парентерально в первые дни сильной боли, после ее купирования продолжается лечение пероральной формой препарата — по 7,5–15 мг 1 раз в день.

О местном применении НПВП (мази, гели) см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение антиспастическими миорелаксирующими препаратами

Характерным проявлением анкилозирующего спондилита является рефлекторное напряжение, ригидность мышц спины, что резко усиливает ощущение скованности, так как рефлекторный мышечный спазм способствует ограничению подвижности позвоночника.

Для уменьшения выраженности этих явлений применяют **мидокалм** (толперизон), который:

- избирательно угнетает каудальную часть ретикулярной формации головного мозга, что приводит к уменьшению спастичности мускулатуры;
- обладает центральным Н-холинолитическим действием, спазмолитическим и сосудорасширяющим эффектами, проявляет мембраностабилизирующее и местноанестезирующее действие.

Лечение мидокалмом приводит к снижению повышенного тонуса мышц спины, мышц, прилежащих к пораженным суставам, что приводит к уменьшению утренней скованности, улучшению подвижности позвоночника и увеличению дыхательной экскурсии легких.

Основными *показаниями* к назначению мидокалма являются утренняя скованность и наличие яркого спастического синдрома.

Мидокалм *выпускается* в таблетках по 50 и 150 мг и в ампулах по 1 мл (100 мг). Мидокалм назначается внутрь по 50 мг 2–3 раза в день, при необходимости можно повысить дозу до 100 мг 2–3 раза в день с последующим снижением при получении эффекта. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и уже через 30 мин. начинает действовать. Переносимость мидокалма хорошая, после его приема нет седативного эффекта и мышечной слабости.

С противоспастической целью также применяется **сирдалуд** (центральный миорелаксант) по 2–4 мг 3 раза в день.

В ряде случаев полезно назначение **флупиртина** (катадолона). Препарат является прототипом нового класса неопиоидных аналгетиков центрального действия — селективных активаторов нейрональных калиевых каналов. Обезболивающее действие обусловлено непрямым антагонизмом в отношении NMDA-рецепторов, активацией нисходящих механизмов модуляции боли и ГАМКергических процессов. Антиспастическое действие на мышцы обусловлено блокированием передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны. Катадолон снимает боли и мышечные спазмы, при этом не развивается зависимости и привыкания.

Препарат назначают по 100 мг 3–4 раза в день, при выраженном болевом синдроме — по 200 мг 3 раза в день. Возможны побочные эффекты: головокружение, диспепсические расстройства, редко — аллергические реакции. Препарат противопоказан при печеночной недостаточности, тяжелой миастении, алкоголизме.

Лечение глюкокортикостероидами

Механизм действия глюкокортикостероидных препаратов подробно описан в главе «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь отметим, что глюкокортикостероиды блокируют синтез провоспалительных цитокинов и проявляют мощный противовоспалительный эффект, превосходящий эффект НПВП, подавляют аутоиммунные реакции, оказывают антипролиферативное действие.

Принято считать, что системная терапия глюкокортикостероидными препаратами неэффективна в отношении симптомов поражения позвоночника и периферического артрита. В этом плане они даже уступают НПВП, в отличие от ревматоидного артрита. И все же существуют ситуации, когда лечение глюкокортикостероидами показано и проводится в виде следующих вариантов:

- локальная глюкокортикостероидная терапия;
- системная глюкокортикостероидная терапия внутривенными инфузиями больших доз (пульс-терапия);
- системная глюкокортикостероидная терапия пероральная.

Локальная глюкокортикостероидная терапия предполагает внутрисуставное, периартикулярное и периэнтезиальное введение микрокристаллических препаратов глюкокортикоидов, при этом препараты вводятся непосредственно в очаг воспаления.

Показанием для внутрисуставного введения глюкокортикостероидов является резко выраженный периферический артрит с сильными болями, яркими экссудативными проявлениями и отсутствием эффекта от приема НПВП. Внутрисуставное введение глюкокортикостероидов в этой ситуации приводит к быстрому уменьшению воспалительных явлений и купированию или значительному уменьшению болей. Дозы и препараты глюкокортикостероидов, применяемых внутрисуставно, аналогичны таковым в главе «Лечение ревматоидного артрита». Наиболее часто внутрисуставно применяется дипроспан.

При тяжелых энтезитах, причиняющих больному выраженные боли и создающих большие затруднения при ходьбе, глюкокортикоиды вводят в область воспаленных энтезисов.

При тяжело протекающем поражении крестцово-подвздошного сочленения возможно введение глюкокортикостероидов непосредственно в сустав (под контролем УЗИ).

Системная глюкокортикостероидная терапия внутривенными инфузиями больших доз глюкокортикостероидов (пульс-терапия) имеет следующие показания (АРР, 2010):

- выраженные тяжелые системные проявления анкилозирующего спондилита, в том числе септическая форма и тяжелое поражение почек; увеит;
- резко выраженный, тяжело протекающий периферический полиартрит, спондилит, коксит, рефрактерные к терапии НПВП;
- высокая иммунологическая активность заболевания (обычно это идет параллельно с выраженными клиническими проявлениями спондилита, сакроилеита, периферического артрита).

Пульс-терапия чаще всего проводится солумедролом (водорастворимым метилпреднизолоном), который вводят внутривенно капельно в дозе 1000 мг, разводя изотоническим раствором натрия хлорида, 1 раз в день в течение 3 дней. Длительность инфузии около 45 минут. При пульс-терапии подавление воспалительного процесса происходит быстро в связи с негеномным рецепторным механизмом действия, и положительный терапевтический эффект наступает быстро, в течение нескольких минут после начала введения и уж несомненно — после окончания пульс-терапии, однако полученный эффект может оказаться непродолжительным (4–6 недель). Тем не менее, системные проявления болезни могут купироваться.

Пероральная системная глюкокортикостероидная терапия может проводиться лишь короткими курсами (4–6 недель) по следующим показаниям:

- развитие системных проявлений при анкилозирующем спондилите (аортит, поражение сердца, IgA-гломерулонефрит, увеит), в этом случае назначается преднизолон в суточной дозе 15–20 мг или лучше медрол (метилпреднизолон) 12–16 мг/сут. Эту дозу можно назначить сразу после окончания пульс-терапии солумедролом, ее дают до улучшения состояния, затем снижают на 2,5–5 мг в неделю;
- септическая форма анкилозирующего спондилита — лечение глюкокортикоидами проводится так же, как по предыдущему показанию.

Длительное системное лечение глюкокортикоидами считается нецелесообразным из-за сравнительно низкой эффективности и опасности развития серьезных побочных эффектов (эрозии и язвы гастродуоденальной зоны, кушингоидное ожирение, атрофия кожи и мускулатуры, артериальная гипертензия, стероидный сахарный диабет, остеопороз). При развитии острого переднего увеита необходимо немедленно назначить местное лечение глюкокортикостероидами и средствами, расширяющими зрачок.

Согласно рекомендациям ASAS/EULAR (2010, с. 1383), системная глюкокортикоидная терапия при аксиальном АС не обоснована.

Лечение базисными противовоспалительными (болезнь-модифицирующими) препаратами

Базисные противовоспалительные препараты при анкилозирующем спондилите, в отличие от ревматоидного артрита, не получили такого широкого применения в связи с низкой, а в ряде случаев неубедительной эффективностью.

В настоящее время из базисных противовоспалительных препаратов в отдельных случаях применяется сульфасалазин и очень редко — метотрексат. Остальные базисные противовоспалительные препараты малоэффективны и не применяются в лечении анкилозирующего спондилита.

Лечение сульфасалазином

При анкилозирующем спондилите чаще всех других базисных препаратов используется сульфасалазин. Подробно механизм действия сульфасалазина представлен в главе «Лечение ревматического артрита». Здесь лишь отметим, что препарат подавляет активность липооксигеназы и далее — синтез провоспалительных лейкотриенов, ингибирует ЦОГ-2 и метаболизм и транспорт фолиевой кислоты, индуцирует апоптоз, подавляет синтез иммуноглобулинов и аутоантител, а также матриксных протеиназ, подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли-α, ИЛ-1, ИЛ-8, ингибирует ядерный фактор транскрипции. Все названные механизмы обусловливают противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты сульфасалазина.

Согласно данным Кокрейновского метаанализа эффективности сульфасалазина при серонегативных спондилоартритах (2004), сульфасалазин оказывает положительное влияние преимущественно на периферический суставной синдром, показатели СОЭ, утреннюю скованность и мало влияет или совсем не влияет на поражение осевого скелета при анкилозирующем спондилите.

Учитывая вышеизложенное, разработаны следующие *показания* для лечения анкилозирующего спондилита сульфасалазином:

- выраженная клиническая и лабораторная активность воспалительного процесса периферических суставов и энтезисов при отсутствии эффекта от предшествующей терапии НПВП и локального внутрисуставного введения глюкокортикоидов;
- часто рецидивирующий увеит.

Считается, что сульфасалазин более эффективен при меньшей продолжительности заболевания, поэтому рекомендуют применять его при ранней форме анкилозирующего спондилита. Следует еще раз подчеркнуть, что при осевом поражении скелета (спондилит, сакроилеит) сульфасалазин неэффективен или малоэффективен.

Сульфасалазин назначается внутрь по 0,5 г 1 раз в день в течение 1 недели, затем по 0,5 г 2 раза в день 2-ю неделю, по 0,5 г 3 раза в день 3-ю неделю и, начиная с 4-ой недели — по 0,5 г 4 раза

https://t.me/medknigi

в день (суточная доза 2,0 г). Допустимо повышение суточной дозы в некоторых случаях до 3,0 г. Сульфасалазин в суточной дозе 2,0 г принимают 4–6 месяцев, при наличии эффекта лечение продолжают длительно. Длительность лечения точно не определена. В. И. Мазуров, И. Б. Беляева (2008) рекомендуют через 4–6 месяцев приема сульфасалазина в суточной дозе 2,0–3,0 г при получении эффекта переходить на поддерживающую дозу 0,5–1,0 г в сутки, которую при хорошей переносимости следует принимать практически постоянно.

Следует отметить, что положительный терапевтический эффект сульфасалазина наступает через 12–16 недель от начала лечения. Если же эффекта нет в течение 4–6 месяцев, это расценивается как рефрактерность к лечению.

О *побочных эффектах* сульфасалазина и мерах предосторожности при лечении этим препаратом — см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Сульфасалазин включен в рекомендации ASSAS/EULAR (The Assesment in Spondyloarthritis International Society/European League Against Rheumatism) — Международной группы по изучению спондилоартритов и Европейской антиревматической лиги (2010) как препарат для лечения пациентов с анкилозирующим спондилитом, имеющих периферический артрит.

Лечение метотрексатом

В российском национальном руководстве «Ревматология» (2008) указывается, что метотрексат, лефлуномид, гидроксихлорохин, циклоспорин, соли золота у больных анкилозирующим спондилитом неэффективны. В связи с этим применять их при анкилозирующем спондилите нецелесообразно.

Однако в отношении метотрексата не все исследователи одинаково категоричны. Так, например, Sampaio-Barros и соавт. (2000) считают, что метотрексат подавляет симптомы периферического артрита, но не влияет на поражение позвоночника.

Marshall R. W. и соавт. (2001) пишут, что использование метотрексата целесообразно при периферическом синовиите и артрите, не поддающихся лечению нестероидными противовоспалительными препаратами и сульфасалазином, а также при высокой активности заболевания.

В. И. Мазуров, Б. И. Беляева (2008) считают, что при высокой воспалительной активности и быстром прогрессировании поражения суставов и позвоночника показана терапия метотрексатом в дозе 7,5–15 мг в неделю.

Подробно о механизме действия метотрексата, его побочных эффектах, противопоказаниях к нему — см. главу «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь отметим, что метотрексат ингибирует превращение дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую, что в свою очередь нарушает синтез в клетках ДНК, тормозит клеточный митоз. В итоге угнетается пролиферация В- и Т-лимфоцитов, подавляется синтез антител и аутоантител, образование иммунных комплексов, иммуновоспалительный процесс.

Вероятно, отдельным больным можно проводить лечение метотрексатом при высокой воспалительной активности периферического артрита, не поддающегося лечению НПВП и сульфасалазином.

В рекомендациях ASAS/EULAR (2010, с. 1383) указывается на отсутствие доказательств эффективности метотрексата при аксиальном АС.

Лечение анкилозирующего спондилита бисфосфонатами

После опубликования работ Maksymowych W. P. и соавт. (2001–2002) по лечению анкилозирующего спондилита бисфосфонатом памидронатом стали говорить о возможности применения этого препарата в качестве базисного противовоспалительного средства при анкилозирующем спондилите.

Бисфосфонаты применяются для лечения остеопороза. Они ингибируют жизнедеятельность остеокластов и, следовательно, опосредованную ими резорбцию кости. В то же время на модели ревматоидного артрита обнаружен их противовоспалительный эффект. Maksymowych W. P. и соавт. (2001–2002) проводили лечение анкилозирующего спондилита паминдронатом по 60 мг/мес внутривенно капельно на протяжении 4 месяцев и установили достоверное снижение воспалительной активности и улучшение функции суставов и позвоночника (по показателю индекса BASDAI и BASFI), уменьшение количества воспаленных и болезненных суставов на 93,8 % и 98,2 % соответственно, значительное снижение СОЭ. Авторы также отметили, что положительный эффект памидроната продолжается 4 месяца.

Однако окончательного мнения о возможности и целесообразности применения памидроната в качестве базисного противовоспалительного препарата при анкилозирующем спондилите пока нет, необходимы дальнейшие исследования.

Лечение генно-инженерными биологическими препаратами

К группе биологических генно-инженерных препаратов относятся ингибиторы фактора некроза опухоли-α: инфликсимаб, этанерцепт, адали-

мумаб. В настоящее время четко установлена и доказана огромная роль провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли-α в развитии анкилозирующего спондилита. Лечение анкилозирующего спондилита ингибиторами фактора некроза опухоли-α в настоящее время считается наиболее перспективным и эффективным медикаментозным методом. Как указывают Braun J. и соавт. (2004), результаты контролируемых клинических исследований не оставляют сомнения в том, что ингибиторы ФНО-α являются высокоэффективными средствами лечения анкилозирующего спондилита, и при этом заболевании они дают даже более выраженный эффект, чем при ревматоидном артрите.

C. McLeod и соавт. (2007), проанализировав результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований по использованию инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба при анкилозирующем спондилите, сделали вывод о том, что все препараты эффективны в одинаковой степени.

Согласно рекомендациям ASAS/EULAR (2006, 2009), лечение ингибиторами ФНО-α проводится только при определенном анкилозирующем спондилите (в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями, 1984 — см. выше) при наличии соответствующих *показаний*:

1. Достоверный диагноз анкилозирующего спондилита: по Нью-Йоркским критериям соответствует определенному диагнозу.
2. Сохранение активности болезни более 4 недель, индекс BASDAI > 4 (0–10 см) или > 40 (0–100 мм) и мнение эксперта. Эксперт — врач-ревматолог, имеющий опыт лечения воспалительной боли в спине и применения биологических агентов. Решение принимается с учетом клинических проявлений, сывороточных уровней белков острой фазы и/или результатов рентгенографии (быстрое прогрессирование) или магнитно-резонансной томографии (персистирующее воспаление).
3. Неэффективность предыдущей терапии:
 - отсутствие ответа на лечение по крайней мере двумя НПВП, при этом лечение проводилось по крайней мере 3 месяца в максимально рекомендуемых или переносимых дозах или было прекращено ранее, чем через 3 месяца в связи с плохой переносимостью, токсичностью или противопоказаниями;
 - отсутствие ответа по крайней мере на одну внутрисуставную инъекцию кортикостероида у больных периферическим артритом;
 - отсутствие ответа у больных персистирующим периферическим артритом на лечение сульфасалазином (лечение сульфасалазином продолжалось в течение по крайней мере 4 месяцев в стандартной целевой или максимальной переносимой дозе, если отсутствуют противопоказания или побочные эффекты);
 - отсутствие эффекта при энтезитах на местную инъекционную терапию глюкокортикостероидами.

Применение базисных противовоспалительных препаратов перед началом лечения антагонистами фактора некроза опухоли-α не является обязательным условием при изолированном поражении позвоночника.

Противопоказания к лечению анкилозирующего спондилита антагонистами фактора некроза опухоли-α в соответствии с рекомендациями ASAS (2006):

- беременность или кормление грудью; женщины репродуктивного возраста должны пользоваться методами контрацепции;
- активная инфекция;
- высокий риск инфекции (хроническая язва нижней конечности; туберкулез в анамнезе; септический артрит в течение предыдущих 12 месяцев; инфицирование протезированного сустава в течение предыдущих 12 месяцев; рецидивирующие инфекции органов грудной клетки; мочевой катетер);
- системная красная волчанка или рассеянный склероз;
- злокачественные опухоли или предраковые состояния, за исключением плоскоклеточного рака кожи и злокачественных опухолей более 10 лет назад (если высока вероятность полного излечения).

В рекомендациях ASAS (2006) на основании результатов исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, дается высокая оценка клинической эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли-α при анкилозирующем спондилите.

Антагонисты фактора некроза опухоли-α инфликсимаб и этанерцепт в длительных клинических исследованиях (до 3 лет) вызывали уменьшение не только симптомов, но и воспалительных изменений позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений (доказано с помощью магнитно-резонансной томографии) (Braun J. и соавт., 2003; Baraliacos X. и соавт., 2005; Rudwaleit M. и соавт, 2005). Arends S. и соавт. (2012) показали также, что лечение ингибиторами ФНО-α значительно повышает уровень маркеров костеобразования, снижает уровень маркеров костной резорбции, увеличивает МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедренной кости.

Можно предположить, что ингибиторы ФНО-α могут остановить или замедлить прогрессирование анкилозирующего спондилита.

Важно также и то, что всеми клиницистами установлено значительное улучшение качества жизни больных анкилозирующим спондилитом (интересно отметить, что значительное уменьшение болей в позвоночнике и скованности или даже полное исчезновение этих симптомов наступает уже после первой инфузии инфликсимаба).

В рекомендациях ASAS (2010) указывается, что ответ на лечение и целесообразность его продолжения необходимо оценивать через 6–12 недель после начала терапии антагонистами ФНО-α. Во время лечения ингибиторами ФНО-α следует контролировать указанные показатели:

- общее суждение больного об активности заболевания;
- интенсивность боли;
- подвижность позвоночника и экскурсии грудной клетки;
- индекс BASDAI;
- индекс BASFI;
- счет опухших суставов;
- СОЭ и С-реактивный белок.

Критерием положительного ответа на лечение антагонистами фактора некроза опухоли-α является снижение индекса BASDAI на 50% и снижение индекса BASFI по сравнению с исходным. Если такого улучшения добиться не удается, лечение ингибиторами ФНО-α можно прекратить.

Индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) включает 10 пунктов, позволяющих оценить возможность повседневной активности больных. Каждый пункт оценивается по шкале ВАШ (от 0 до 100 мм). Рассчитывается среднее значение суммы показателей. Величина индекса колеблется от 1 до 100. Функциональные нарушения считаются выраженными при величине индекса BASFI более 40.

Вопросы для определения индекса BASFI:

«Можете ли Вы...»

1. Надеть носки или колготки без посторонней помощи?
2. Нагнуться вперед, чтобы поднять ручку с пола без использования приспособлений?
3. Дотянуться рукой до высоко расположенной полки без посторонней помощи?
4. Встать со стула без помощи рук и без посторонней помощи?
5. Встать с пола из положения лежа на спине без посторонней помощи?
6. Стоять без дополнительной опоры в течение 10 минут, не ощущая дискомфорта?
7. Подняться вверх на 12–15 ступенек, не опираясь на перила или трость (опираясь на каждую ступеньку ногой)?
8. Повернуть голову и посмотреть за спину, не поворачивая туловища?
9. Заниматься физически активными видами деятельности (например, физическими упражнениями, спортом, работой в саду)?
10. Сохранять активность в течение всего дня (дома или на работе)?

Расчет индекса BASDAI приведен на с. 1367.

Лечение анкилозирующего спондилита инфликсимабом

Инфликсимаб (ремикейд) — выпускается во флаконах, содержащих 100 мг препарата в виде лиофилизированного порошка для инъекций. Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к ФНО-α. На 25 % он состоит из мышиного, а на 75% — из человеческого иммуноглобулина G1. Механизм действия подробно изложен в главе «Лечение ревматоидного артрита», здесь лишь напомним основные *механизмы*:

- блокада растворимого, связанного с рецептором и мембраносвязанного фактора некроза опухоли-α и блокада его действия;
- активация комплемента и цитолиза клеток в воспалительных инфильтратах;
- усиление апоптоза активированных цитотоксических Т-лимфоцитов;
- торможение продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-γ;
- ингибирование экспрессии молекул адгезии, активирующих клетки сосудистого эндотелия.

Схема применения инфликсимаба при анкилозирующем спондилите:

- разовая доза препарата 5 мг/кг массы тела;
- введение внутривенное капельное, в течение 2 часов, скорость введения не более 2 мл/мин;
- второе капельное введение инфликсимаба производится через 2 недели после первого, а третье введение — через 6 недель после второго, затем каждые 6–8 недель для поддержания ремиссии, если состояние больного улучшается на фоне лечения;
- если после первых трех инфузий инфликсимаба улучшения не наступает, лечение прекращают.

Во многих работах указывается, что *доза инфликсимаба* может колебаться от 3 до 10 мг/кг, но оптимальной считается доза 5 мг/кг массы тела. Интервалы между четвертой и последующей инъекциями не должны превышать 6–8 недель, превышение этого интервала может приводить к

https://t.me/medknigi

обострению заболевания, несмотря на увеличение дозы более 5 мг/кг массы тела.

Одновременного применения метотрексата на фоне лечения инфликсимабом не рекомендуют (в отличие от ревматоидного артрита).

Интересно отметить, что у большинства больных развивается быстрый клинический эффект, нередко даже на следующий день после первой инфузии препарата.

Длительность лечения инфликсимабом окончательно не определена. В наблюдениях Braun J. и соавт. (2005) длительность применения инфликсимаба при анкилозирующем спондилите достигала 3 лет.

В российском национальном руководстве «Ревматология» (2010) указывается, что лечение инфликсимабом эффективно у 80 % больных, особенно при выраженном увеличении острофазовых показателей (СОЭ и С-РБ), высоком индексе BASDAI, наличии воспалительного отека в крестцово-подвздошных сочленениях или позвоночнике (по данным МРТ), небольшой длительности болезни. Стойкая ремиссия наступает почти у 50 % больных. Лечение инфликсимабом позволяет контролировать артрит, энтезиты, передний увеит. Ответ на лечение менее выражен при большой длительности болезни и тяжелом поражении позвоночника. В связи с этим складывается впечатление о предпочтительности длительной терапии анкилозирующего спондилита инфликсимабом.

В ходе лечения инфликсимабом следует внимательно следить за возможным появлением *побочных эффектов:*

- аллергические реакции;
- поражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени, изменение ее функциональных проб — гипербилирубинемия, увеличение уровня сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы и др.);
- поражение нервной системы (головные боли, головокружения, сонливость, депрессия, демиелинизирующие нейропатии и др.);
- предрасположенность к развитию инфекционно-воспалительных процессов в легких, мочевыводящих путях, к развитию туберкулеза легких и обострению скрыто протекающих инфекций, герпеса;
- гемоцитопения;
- конъюнктивит, кератоконъюнктивит, другие поражения глаз;
- изменения кожи: гипер- или депигментация, алопеция, онихомикоз, экзема, себорея, фурункулез, псориазоподобные кожные реакции;
- волчаночноподобный синдром с появлением в крови антинуклеарных антител.

Лечение анкилозирующего спондилита этанерцептом

Этанерцепт представляет собой димерный рекомбинантный растворимый рецептор к фактору некроза опухоли-α, соединенный с Fc-фрагментом человеческого IgG_1. Этанерцепт связывается со свободным фактором некроза опухоли-α и лимфотоксином, блокирует активацию рецепторов к фактору некроза опухоли-α и биологические эффекты фактора некроза опухоли-α. Кроме того, снижается количество моноцитов, секретирующих ФНО-α.

Этанерцепт (энбрел) выпускается в виде готовых для инъекций шприцов, содержащих по 25 и 50 мг препарата, а также в виде лиофилизированного порошка для инъекций во флаконах, содержащих 25 мг препарата.

Для лечения анкилозирующего спондилита этанерцепт применяется подкожно в дозе 25 мг 2 раза в неделю или по 50 мг 1 раз в неделю. Длительность лечения строго не определена.

Эффективность этанерцепта в лечении анкилозирующего спондилита доказана в плацебоконтролируемых исследованиях Godman J. и соавт. (2002) и Brandt J. и соавт. (2003).

Показания к назначению этанерцепта при анкилозирующем спондилите, противопоказания к применению и оценка эффективности лечения такие же, как для всех ингибиторов ФНО-α (см. с. 1105).

Лечение анкилозирующего спондилита адалимумабом

Адалимумаб представляет собой целиком человеческие рекомбинантные антитела IgG_1 к фактору некроза опухоли-α. Механизм действия аналогичен механизму действия инфликсимаба, но в отличие от него, адалимумаб обладает значительно более выраженной аффинностью к фактору некроза опухоли-α. Препарат зарегистрирован в России в 2006 г. для лечения анкилозирующего спондилита. По этому же показанию адалимумаб зарегистрирован в США и в странах Европейского Союза.

Наиболее значительным исследованием эффективности адалимумаба при анкилозирующем спондилите является исследование ATLAS (Van der Heijde D. и соавт. Efficiacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis.

https://t.me/medknigi

Arthritis Rheum. 2006; 54: 2136–2146) — 24-недельное рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором больных анкилозирующим спондилитом лечили адалимумабом — по 40 мг 1 раз в две недели подкожно. Положительный эффект лечения адалимумабом начал проявляться уже через 2 недели после первой инъекции, достигал максимума через 8–12 недель и сохранялся до конца исследования (24 недели). Лечение адалимумабом приводило к уменьшению индекса BASDAI, значительному уменьшению болей в позвоночнике (в том числе и ночных), скованности, числа болезненных энтезисов, улучшению функционального состояния больных по индексу BASFI, уменьшению выраженности лабораторных признаков активности воспалительного процесса. Авторы исследования подчеркнули значительную роль адалимумаба в уменьшении проявлений активного спондилита и энтезитов. Выраженного положительного влияния на периферический артрит у адалимумаба, как и у инфликсимаба и этанерцепта, не отмечено.

Имеется исследование по лечению анкилозирующего спондилита адалимумабом в течение 1 года –по 40 мг подкожно 1 раз в две недели (Heibe H. и соавт., 2005). В этом исследовании также отмечено положительное влияние адалимумаба на клинические проявления и лабораторную активность заболевания. Интересно отметить, что у части больных через 12 недель по данным МРТ уменьшилась выраженность воспалительных изменений в позвоночнике и крестцово-подвздошных сочленениях.

В литературе имеются сообщения об эффективности лечения адалимумабом увеита, не связанного с анкилозирующим спондилитом и не поддающегося лечению глюкокортикоидами и цитостатиками (Zierhut M. и соавт., 2006).

Заслуживает внимания работа А. Г. Бочковой и соавт. (2010), посвященная лечению адалимумабом анкилозирующего спондилита. Авторы оценили влияние препарата на показатели клинического и функционального состояния больных, а также на определяемые при магнитно-резонансной томографии воспалительные изменения в позвоночнике и энтезитах и подтвердили высокую эффективность препарата у подавляющего большинства больных. Наиболее выраженный положительный эффект отмечался в отношении спондилита, периферического артрита и энтезита пяток. Адалимумаб быстро и значительно уменьшал выраженность воспаления в структурах позвоночника и энтезитах по данным МРТ. Состояние большинства больных улучшалось уже после первых двух инъекций адалимумаба и сохранялось после 12 недель терапии. Переносимость препарата была удовлетворительной.

Адалимумаб (хумира) — *выпускается* в растворе для инъекций в виде готового к употреблению шприца (в шприце 0,8 мл раствора, в котором содержится 40 мг препарата). *Применяется* подкожно по 40 мг 1 раз в 2 недели. Длительность лечения окончательно не определена. Она может колебаться от 12 недель до 1 года в соответствии с выполненными контролируемыми исследованиями. При отсутствии эффекта в течение 12 недель (6 инъекций) лечение, вероятно, не следует продолжать далее.

Показания к назначению адалимумаба при анкилозирующем спондилите те же, что и для всех других антагонистов фактора некроза опухоли-α (см. выше).

В ходе лечения возможны *побочные эффекты*:

- развитие инфекций, включая пневмонии, сепсис, туберкулез легких или обострение скрытых инфекций, в том числе герпеса;
- тошнота, боли в животе неопределенного характера, иногда диарея; ухудшение функции печени;
- ухудшение течения сердечной недостаточности;
- головная боль; депрессия;
- лихорадка;
- волчаночно-подобный синдром;
- кожный зуд;
- лейкопения; тромбоцитопения, анемия.

Противопоказания к лечению адалимумабом:

- гиперчувствительность;
- беременность и лактация;
- наличие инфекционных заболеваний и туберкулеза;
- хронический вирусный гепатит;
- сердечная недостаточность;
- наличие в анамнезе или в настоящее время злокачественных заболеваний;
- демилиенизирующие заболевания нервной системы.

Лечение анкилозирующего спондилита другими биологическими препаратами

В настоящее время известны результаты единичных исследований, посвященных лечению анкилозирующего спондилита другими биологическими препаратами. Однако общепринятых рекомендаций по этому поводу нет.

Опубликованы данные об успешном использовании препарата **ритуксимаб** (Rodriguez-Escalera C.; 2008). Ритуксимаб (мабтера) — это химерные моноклональные антитела к CD20-антигену

В-лимфоцитов. Под их влиянием происходит элиминация В-лимфоцитов за счет комплемент-зависимой и антителозависимой клеточной цитотоксичности и индукции апоптоза, значительно подавляется иммуновоспалительный процесс и аутоантителообразование.

Имеются сообщения об эффективности лечения анкилозирующего спондилита препаратом **анакинра**, который является антагонистом рецептора ИЛ-1 (A. L. Tan и соавт., 2004; M. Haibel и соавт., 2005).

Физиотерапевтическое лечение

Физиотерапевтическое лечение — важнейшее мероприятие в комплексной лечебной программе у больных анкилозирующим спондилитом. Назначать его можно при минимальной активности или в неактивной фазе заболевания.

Действие физиотерапевтических процедур многогранно (обезболивающее, противовоспалительное, рассасывающее) и способствует устранению или уменьшению болевого синдрома, улучшению подвижности позвоночника, уменьшению скованности. Оно предупреждает развитие анкилозов, улучшает микроциркуляцию и периферический кровоток в целом.

При резко выраженном болевом синдроме, высоком мышечном тонусе, контрактурах могут быть весьма эффективны импульсные токи низкой частоты — *диадинамические токи* и *синусоидальные модулированные токи*. Эти процедуры хорошо переносятся больными даже при наличии патологии сердечно-сосудистой системы, хорошо купируют боли в позвоночнике и суставах, снимают мышечные спазмы, улучшают подвижность позвоночника. Диадинамические токи и синусоидальные модулированные токи противопоказаны при брадикардии и наличии гнойных процессов любой локализации. В течение одного сеанса можно воздействовать на паравертебральные зоны и 2 сустава, продолжительность процедуры 20—30 минут.

Может быть рекомендована *индуктотермия на проекцию коры надпочечников* (с целью стимуляции глюкокортикоидной функции) и на область позвоночника. Назначается слаботепловая фаза, продолжительность воздействия 30 мин. Индуктотермия противопоказана при патологии сердечно-сосудистой системы и почек, щитовидной железы.

Широко применяется *ультрафонофорез с гидрокортизоном* на пораженные суставы и позвоночник, что способствует купированию боли, мышечного спазма, улучшает подвижность позвоночника, рассасывает соединительнотканные образования, улучшает лимфообращение. С этой же целью на пораженные суставы и паравертебрально можно назначать *электрофорез* с новокаином, йодистым калием, диметилсульфоксидом (димексидом).

При выраженных болях может быть эффективна *магнитотерапия* на суставы и позвоночник, оказывающая не только обезболивающее, но и противовоспалительное действие, улучшающая микроциркуляцию.

Эффективным методом является *лазерная терапия*, которая также обладает обезболивающим и противовоспалительным эффектом. Производится облучение паравертебральных зон и суставов гелий-неоновым лазером. Облучается от 4 до 10 точек, время облучения одной точки 1—3 минуты, общее время лечения — 20—30 минут.

Весьма эффективна в лечении анкилозирующего спондилита *бальнеотерапия*, она включает применение радоновых, сульфидных, йодобромных ванн. В неактивной фазе применяется также *грязелечение*.

В ряде случаев целесообразна и успешна *иглорефлексотерапия* (см. соответствующие руководства).

Лечебная физкультура и массаж

Лечебная физкультура (ЛФК) является доказанным эффективным методом лечения, положительно воздействующим на течение анкилозирующего спондилита. Она позволяет сохранить и даже увеличить объем движений в пораженных суставах и позвоночнике, укрепляет мышцы спины и всю мускулатуру в целом. Лечебная гимнастика и кинезотерапия должны проводиться систематически и ежедневно 1—2 раза в день по 30 минут, но при острой боли — после ее уменьшения. Принято считать, что наиболее эффективны комплексы упражнений для плечевого пояса, шейного отдела позвоночника и грудной клетки. Лечебную физкультуру наиболее целесообразно проводить под руководством специально подготовленного инструктора. Правильно проводимая лечебная физкультура предупреждает развитие анкилозов.

Лечебная физкультура вначале проводится осторожно, начиная с малых двигательных объемов с учетом функциональных возможностей больного, с последующим увеличением нагрузки и объемов по мере улучшения возможностей пациента. Необходимо избегать подъема тяжестей, прыжков, чрезвычайно резких и экстремальных движений.

Комплексы специальных упражнений для шейного отдела позвоночника, изолированного поражения позвоночника, периферических су-

ставов приведены в специальных руководствах по лечебной физкультуре.

Хорошим методом является лечебная физкультура в бассейне, а также в так называемом «сухом бассейне» (больной делает физические упражнения, будучи подвешенным на специальных подвесах в лежачем или сидячем положении, при этом полностью расслабляются мышцы, купируется болевой синдром, увеличивается подвижность в пораженных суставах).

Для *оценки эффективности лечебной физкультуры* рекомендуется регулярно измерять рост и расстояние «затылок-стена», что позволяет также выявить начало развития, усиление или уменьшение кифоза шейного отдела позвоночника. Если кифоз не уменьшается или даже увеличивается, несмотря на занятия лечебной физкультурой, необходимо применить антикифозный корсет.

Занятия ЛФК должны сочетаться с массажем. При отсутствии воспалительных изменений в мышцах, но повышенном мышечном тонусе можно применить классический массаж мышц с мягкой техникой, улучшающий кровообращение в мышцах и снимающий спазм.

Особенно хорошо снимает боли и гипертонус мышц подводный массаж, при этом предпочтение отдается вихревому или струйному массажу.

При периферической форме анкилозирующего спондилита с острым болевым синдромом весьма эффективен сегментарный массаж с воздействием на паравертебральные области соответствующих спинномозговых сегментов.

Наряду с массажем паравертебральных зон, при анкилозирующем спондилите проводится массаж трапециевидных мышц спины, ягодичных мышц, области тазобедренных и плечевых суставов, области нижних шейных и поясничных позвонков, избирательный массаж болевых точек и зон.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение показано в неактивной стадии анкилозирующего спондилита и при сохраненной способности больного к самообслуживанию.

Рекомендуется ежегодное лечение радоновыми ваннами (Пятигорск, Хмельник, Белокуриха, Цхалтубо), сероводородными ваннами (Сочи, Мацеста, Кемери, Пятигорск, Нальчик), показаны грязевые курорты (Пятигорск, Саки, Нафталан).

Противопоказано санаторно-курортное лечение при высокой активности заболевания, поражении внутренних органов (системная форма) и при наличии общих противопоказаний к санаторно-курортному лечению.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение, ортопедические вмешательства производятся при тяжелых, выраженных деструктивных изменениях позвоночника, коленных, тазобедренных суставов и тяжелой функциональной недостаточности позвоночника и этих суставов. При тяжелых деформациях различных отделов позвоночника наиболее распространенным методом хирургического лечения является остеотомия. Пря тяжелых изменениях тазобедренного или коленного сустава производится эндопротезирование.

У больных с аортитом и выраженной недостаточностью клапана аорты выполняют протезирование аортального клапана, при развитии полной атриовентрикулярной блокады — имплантацию искусственного водителя ритма.

Диспансерное наблюдение

Больные анкилозирующим спондилитом в неактивной фазе болезни осматриваются ревматологом 2 раза в год. Во время посещения поликлиники производится общий анализ крови и мочи. Осмотры стоматолога, уролога, отоларинголога производятся 1 раз в год, осмотры кардиолога и окулиста — 2 раза в год.

Рентгенография позвоночника, крестцово-подвздошных, тазобедренных суставов производится 1 раз в 2 года, рентгенография периферических суставов — по показаниям.

ЭКГ выполняется 1 раз в год, Эхо-КГ — 1 раз в год.

Больные анкилозирующим спондилитом с активностью процесса наблюдаются ревматологом 4 раза в год, а при выраженном системном поражении внутренних органов — 1 раз в 2 месяца. Общий анализ крови и мочи выполняется 4 раза в год, рентгенография позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений и тазобедренных суставов — 1 раз в год, периферических суставов — по показаниям. Исследование подвижности позвоночника и грудной клетки и функции внешнего дыхания производится 1 раз в год, ЭКГ и Эхо-КГ — 1 раз в год. Уролог, стоматолог, отоларинголог консультируют больного 1 раз в год, окулист 2 раза в год.

При каждом визите больного к ревматологу необходимо обращать внимание на состояние позвоночника, наличие энтезопатий, объем движений в плечевых, тазобедренных суставах, динамику внесуставных проявлений.

Все больные должны пройти обучение в специально организованной для них школе и за-

https://t.me/medknigi

ниматься лечебной физкультурой. При наличии обострения и неэффективности амбулаторного лечения больные направляются на стационарное лечение.

Прогноз

Прогноз при анкилозирующем спондилоартрите определяется генетическими факторами, клинической формой и степенью тяжести заболевания, выраженностью функциональных нарушений со стороны позвоночника и периферических суставов. При формах заболевания с постоянно высокой активностью, плохо поддающихся лечению, с системными проявлениями прогноз неблагоприятный, прежде всего в отношении функциональных возможностей больного. Такие больные часто нуждаются в оформлении группы инвалидности. Формы с низкой активностью, хорошо поддающиеся лечению нестероидными противовоспалительными препаратами, без системных проявлений имеют благоприятный прогноз. Такие больные при постоянном лечении, обязательных занятиях лечебной физкультурой, ежегодном санаторно-курортном лечении хорошо адаптируются к болезни, сохраняют удовлетворительные функциональные возможности и даже могут быть работоспособны (в зависимости от рабочей профессии). Люди интеллектуального труда или занятые работой, не требующей физических напряжений, сохраняют трудоспособность длительное время.

Amor B. и соавт. (1994) выделили следующие *прогностически неблагоприятные факторы* при анкилозирующем спондилите:

- поражение тазобедренного сустава и ранний шейный кифоз;
- «сосискообразное» поражение пальцев;
- низкая эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов;
- СОЭ более 30 мм/час;
- ограничение подвижности в позвоночнике;
- стойкий олигоартрит;
- начало заболевания в возрасте < 16 лет.

При отсутствии этих факторов прогноз благоприятный, при наличии поражения тазобедренного сустава или 3 перечисленных факторов более вероятен неблагоприятный исход заболевания.

Наиболее значимыми *факторами риска потери трудоспособности* являются:

- женский пол;
- пожилой возраст;
- длительное течение заболевания;
- низкий уровень образования;
- ограничение физической активности, недостаточные и нерегулярные занятия ЛФК;
- выраженный болевой синдром;
- работа, требующая значительных физических усилий;
- переохлаждение во время работы.

Летальность при анкилозирующем спондилите в 1,5 раза выше по сравнению с общей популяцией (Lehtinen K., 1993); основные причины смерти больных — сердечно-сосудистая патология и амилоидоз почек.

Рекомендации ASAS/EULAR по ведению больных анкилозирующим спондилитом

В заключение считаем необходимым привести основные положения рекомендаций ASAS/EULAR по ведению больных анкилозирующим спондилитом (2010).

1. Общие замечания.

Лечение анкилозирующего спондилита должно быть индивидуализировано в соответствии с:

- текущими проявлениями болезни (поражение позвоночника, периферических суставов, энтезиты, внесуставные проявления);
- выраженностью симптоматики, клиническими данными и прогностическими признаками (степень активности заболевания, выраженность боли, функциональная способность, нетрудоспособность, ограничение физической активности; структурные нарушения, поражение позвоночника, деформация позвоночника);
- общим клиническим статусом (возраст, пол, сопутствующие заболевания, прием лекарственных препаратов, психосоциальные факторы).

2. Мониторинг заболевания должен включать:

- анамнез заболевания (включая опросники);
- клинические параметры;
- лабораторные данные;
- визуализирующие методы исследования (по протоколу ASAS и исходя из клинических проявлений).

Частота мониторинга должна определяться индивидуально в зависимости от:

- развития симптоматики;
- тяжести заболевания;
- проводимого лечения.

Рентгеновское исследование позвоночника должно проводиться не чаще 1 раза в 2 года, если только нет индивидуальных показаний к более частым исследованиям.

https://t.me/medknigi

3. Немедикаментозное лечение.

- Краеугольным камнем немедикаментозного лечения являются обучение пациента и регулярные физические упражнения.
- Упражнения дома полезны, но более эффективны занятия под контролем специалиста (в зале или бассейне, индивидуальные или групповые).
- Полезно участие в ассоциациях пациентов, группах взаимопомощи.

4. Внесуставные проявления и сопутствующие заболевания.

- Часто наблюдающиеся внесуставные проявления (псориаз, увеиты, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) должны лечиться совместно с соответствующими специалистами.
- Следует помнить о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза.

Для оценки кардиоваскулярного риска и последующего ведения можно пользоваться рекомендациями EULAR для больных ревматоидным артритом (см. с. 1152).

5. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

- НПВП, включая коксибы, рекомендуются как средства первого ряда при фармакотерапии пациентов АС с болью и скованностью.
- У пациентов с персистирующей активностью и симптоматикой предпочтителен постоянный прием НПВП.
- При лечении НПВП следует помнить о неблагоприятном влиянии препаратов на сердечно-сосудистую систему, ЖКТ и почки (см. с. 1045).

6. Аналгетики.

- Если НПВП неэффективны, противопоказаны и/или плохо переносятся, для купирования боли могут использоваться аналгетики, например, парацетамол и опиоидоподобные препараты.

7. Глюкокортикоиды.

- ГК могут вводиться в локальные очаги мышечно-скелетного воспаления.
- Системное применение ГК при аксиальном АС не подкреплено доказательствами.

8. Болезнь-модифицирующие противоревматические средства (БМПРС).

- Нет доказательств эффективности этих препаратов, включая сульфасалазин и метотрексат, при аксиальной форме заболевания.
- У пациентов с периферическим артритом может применяться сульфасалазин.

9. Лечение блокаторами фактора некроза опухоли.

- Терапия блокаторами ФНО должно назначаться при сохранении высокой активности заболевания, несмотря на стандартное лечение в соответствии с рекомендациями ASAS.
- Не существует доказательств, обосновывающих обязательное применение БМПРС до или во время лечения блокаторами ФНО у пациентов с аксиальным АС.
- Нет доказательств различия эффективности разных блокаторов ФНО при аксиальной и суставной (в т.ч. с поражением энтезов) формах заболевания, но при наличии воспалительного поражения кишечника необходимо учитывать различия эффективности препаратов в отношении желудочнокишечной симптоматики.
- Переход на другой ингибитор ФНО может оказаться успешным, особенно у пациентов с отсутствием ответа.

10. Хирургическое лечение.

- Тотальная артропластика тазобедренного сустава должна рассматриваться у пациентов с рефрактерной болью или функциональной несостоятельностью при рентгенологических признаках структурных повреждений независимо от возраста.
- Корригирующая остеотомия позвоночника может быть рассмотрена при выраженной инвалидизирующей деформации.

11. Изменения в течении заболевания.

- При резком ухудшении течения заболевания следует предполагать причины, не связанные с воспалением, например, переломы позвонков, и проводить соответствующее обследование, включая применение визуализирующих методов и консультацию специалиста по хирургии позвоночника.

https://t.me/medknigi

76 Лечение псориатического артрита

Псориатический артрит – хроническое прогрессирующее иммуновоспалительное заболевание, ассоциированное с псориазом, характеризующееся развитием эрозивного артрита, сакроилеита, спондилоартрита, множественных энтезитов и серонегативностью по ревматоидному фактору (отсутствием ревматоидного фактора в сыворотке крови).

Псориатический артрит относится к группе серонегативных артропатий (спондилоартропатий), в которую также включены анкилозирующий спондилоартрит, реактивные артриты и артриты, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит).

Распространенность псориаза в популяции составляет 2-3%, распространенность псориатического артрита среди больных псориазом, согласно результатам кооперативного международного исследования Salvarani и соавт. (1995), составляет 36%.

Заболевание обычно начинается в возрасте от 20 до 50 лет, причем не существует половых различий в частоте псориатического артрита, однако мужской пол и молодой возраст считаются предикторами его неблагоприятного течения. По данным Gladman (1998), при псориатическом артрите смертность мужчин возрастает на 59%, а женщин – на 65% по сравнению с популяционной. Основные причины летальных исходов – нарушения мозгового и коронарного кровотока, хроническая почечная недостаточность (вследствие амилоидной нефропатии), бронхопульмональные болезни с дыхательной недостаточностью, злокачественные опухоли.

Хронологические взаимоотношения псориаза и псориатической артропатии выглядят следующим образом: у 60-70% больных псориаз предшествует артриту, у 10-20% больных псориаз и артрит развиваются одновременно, у 20% псориаз развивается после возникновения артрита (разумеется, в такой ситуации сложно интерпретировать нозологическую принадлежность артрита и его предложено классифицировать как недифференцированный серонегативный артрит).

В 1973 г. Moll и Wright *определили псориатический* артрит как воспалительный артрит, ассоциированный с псориазом и негативный по ревматоидному фактору, и выделили 5 клинических форм псориатического артрита в зависимости от клинических проявлений, которые признаются ревматологами и в настоящее время:

- моноартрит или асимметричный олигоартрит (70%);
- артрит дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп (5%);
- симметричный ревматоидоподобный артрит (15-53%);
- мутилирующий артрит с сакроилеитом (5%);
- псориатический спондилит с поражением или без поражения периферических суставов (2-5%).

Клинические проявления основных форм псориатического артрита

1. **Асимметричный моноолигоартрит** имеет следующие характерные особенности:
 - воспалительный процесс развивается в 1-3 суставах (во всяком случае, вовлечено менее 5 суставов);
 - поражаются преимущественно крупные суставы (коленные, плечевые, локтевые), однако следует учесть, что возможен артрит любой локализации, в том числе поражение височно-нижнечелюстного сустава, грудинно-ключичного сочленения и др.;
 - суставы поражаются асимметрично;
 - это наиболее частый вариант псориатического артрита;
 - сравнительно благоприятное течение.
2. **Артрит дистальных межфаланговых суставов** кистей и стоп. Для этой формы псориатического артрита характерны следующие особенности:
 - больше 50% от общего счета пораженных суставов составляют дистальные межфаланговые суставы кистей и стоп;
 - эта форма редко встречается в изолированном виде, чаще сочетается с вовлечением в воспалительный процесс других суставов;
 - эта форма чаще встречается в дебюте псориатического артрита и в сочетании с поражением ногтей псориазом.
3. **Симметричный ревматоидоподобный *вариант*** (некоторыми ревматологами называется полиартритическим вариантом с симметричным поражением суставов) характеризуется следующими клиническими особенностями:

https://t.me/medknigi

- в воспалительный процесс вовлекаются более 50% суставов;
- наблюдается симметричность поражения суставов с развитием артрита преимущественно пястно-фаланговых, плюснефаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей и стоп, лучезапястных суставов; течение артрита может быть тяжелым, даже с развитием анкилозов; симметричность поражения суставов не бывает полной;
- иногда в сыворотке крови больных определяется ревматоидный фактор, что затрудняет дифференциальную диагностику с ревматоидным артритом —в такой ситуации следует учесть возможность сочетания ревматоидного артрита с псориазом, развившимся позже, чем ревматоидный артрит.

4. **Мутилирующий псориатический артрит** характеризуется внутрисуставным остеолизом чаще всего мелких суставов кистей и стоп, включая суставы пясти (плюсны), запястно-пястные и лучезапястные. Остеолизис хорошо распознается рентгенологически и клинически. Клинические проявления мутилирующего псориатического артрита весьма демонстративны, характерно укорочение и искривление пальцев, подвывихи суставов, формирование анкилозов. Чрезвычайно характерна асимметричность и беспорядочность описанных изменений, наличие сгибательных или разгибательных контрактур пальцев, их смещение по оси в различные стороны. Внешне такие изменения могут напоминать ревматоидный артрит, но выраженная асимметрия поражений и укорочение пальцев кистей или стоп вследствие остеолиза отличает мутилирующий псориатический артрит от ревматоидного артрита. Возможно сочетание мутилирующего псориатического артрита с сакроилеитом.
5. **Псориатический спондилит** имеет следующие характерные особенности:
 - выраженные боли в любом отделе позвоночника (поясничном, шейном, грудном);
 - отсутствие строгой последовательности в появлении болевого синдрома и последовательного вовлечения отделов позвоночника снизу вверх (от пояснично-крестцового к грудному, затем к шейному отделу — как при болезни Бехтерева), боль может появиться в любое время в любом отделе позвоночника;
 - значительное уменьшение подвижности позвоночника;
 - нарушение осанки (сгорбленность, сколиоз);
 - очень частое сочетание спондилита с сакроилеитом с одной стороны;
 - асимметричные и резко выраженные синдесмофиты, выявляемые рентгенологически;
 - выявление чаще всего именно в этой группе больных псориатическим артритом антигена гистосовместимости HLA B-27.

В.Т.Ивашкин, В.К.Султанов (2005) подробно описывают **злокачественную форму псориатического артрита с системными проявлениями**. Этот вариант заболевания чаще встречается у молодых мужчин в возрасте до 35 лет при таких достаточно редких формах как пустулезный псориаз и универсальная псориатическая эритродермия. Злокачественная форма псориатического артрита характеризуется следующими проявлениями:

- упорная фебрильная лихорадка гектического типа с ознобами и профузной потливостью;
- прогрессирующее похудание;
- острый полиартрит с вовлечением большого количества мелких и крупных сосудов, с выраженными суставными болями (порой мучительными), усиливающимися даже при минимальных движениях в суставах и иногда приводящими больных к обездвиженности, со значительным выпотом в полость сустава, быстрым развитием атрофии мышц и сильно беспокоящими больных и резко выраженными воспалительными изменениями в периартикулярных тканях;
- рентгенологические изменения со стороны суставов — тяжелый эрозивный артрит, сакроилеит (обычно двусторонний);
- развитие псориатического анкилозирующего спондилоартрита;
- гипергаммаглобулинемия >30%, увеличение в крови уровня IgA, G и E; обнаружение в крови ЦИК; высокий цитоз до 15-20×10^4/мл в синовиальной жидкости; резкое увеличение СОЭ;
- системные проявления иммуновоспалительного процесса: генерализованная периферическая лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, миокардиты или миокардиодистрофия, перикардит, коронарит, плеврит, гепатит, гломерулонефрит, периферические моно- и полиневриты, менингоэнцефалиты; при длительном течении развивается амилоидоз почек и хроническая почечная недостаточность.

В клинической практике могут встретиться необычные и очень **редкие формы псориатической артропатии**.

- *PASTOPEMMKOUPA* (в детском и юношеском возрасте), многокомпонентный синдром, названный по первым буквам английских названий входящих в него признаков: псориаз, артрит, спондилоартрит, теносиновиит, остеит,

периостит, энтезопатия, миозит, поражение глаз (увеит, эписклерит, конъюнктивит), полисерозит, амилоидоз. Неполным вариантом этого синдрома считается пустулезный артроостеит, который включает: а) ладонно-подошвенный пустулез; б) множественный и часто рецидивирующий периостит в области грудино-ключичных и грудино-реберных сочленений, частый гиперостоз ключиц; в) периферический артрит конечностей (чаще неэрозивный, однако не исключается эрозивный вариант), нередко в сочетании с сакроилеитом, при этом нет ассоциации с антигеном гистосовместимости HLA B-27.
- *SAPHO-синдром*, названный по первым буквам английских наименований входящих в него признаков: S — sinovitis, синовиит; A — acne, акне; P — pustulosis, пустулез псориатический ладоней и подошв; H — hyperostosis, гиперостоз; O — osteitis, остеит. При этом синдроме синовиит и гиперостоз развиваются в области суставов передней стенки грудной клетки (грудино-ключичных, грудино-реберных суставов и сустава рукоятки грудины) и в суставах шейного и поясничного отделов позвоночника. Клинически это проявляется болезненностью и отечностью в области суставов передней грудной стенки и болями в шейном и поясничном отделах позвоночника в сочетании с пустулезным псориазом и угрями.

Несмотря на многообразие клинических форм псориатического артрита, следует еще раз подчеркнуть его наиболее *типичные особенности*, имеющие большое значение для диагностики:
- асимметричное и хаотичное поражение суставов;
- вовлечение в воспалительный процесс дистальных межфаланговых сочленений кистей и стоп, при этом меняется их форма, появляется выраженная отечность периартикулярных тканей, синюшно-багровый оттенок кожи (симптом «редиски»);
- «осевой» характер поражения суставов кистей и стоп, т.е. одновременное поражение всех суставов одного и того же пальца (пястно- или плюснефалангового, проксимального и дистального межфаланговых суставов) с вовлечением в воспалительный процесс сухожилий и развитием выраженного синюшно-багрового отека («сосискообразный палец»). Этот «осевой» артрит пальцев кистей и стоп с воспалением сухожилий, выраженным отеком мягких тканей всего пальца называют дактилитом, он сопровождается сильными болями, ограничением движений в пораженных суставах, может при продолжительном существовании приводить к контрактурам пальцев;
- энтезиты (боли в области прикрепления сухожилий и связок к костям);
- ахиллобурсит, подпяточный бурсит, боли в области пяток (талалгии);
- воспаление грудино-ключичных, акромиально-ключичных суставов;
- рентгенологические признаки асимметричного сакроилеита и спондилита.

Большое значение для диагностики псориатического артрита имеют энтезиты — воспаления в местах прикрепления связок и сухожилий к костям с развитием в дальнейшем резорбции субхондральной кости. *Энтезиты локализуются* в следующих местах:
- задневерхняя поверхность пяточной кости в месте фиксации ахиллова сухожилия;
- область прикрепления подошвенного апоневроза к нижнему краю пяточного бугра;
- бугристость большеберцовой кости;
- область прикрепления связок мышц «вращающей манжетки» плеча;
- 1-е грудино-реберное сочленение;
- 7-е грудино-реберное сочленение;
- задневерхние и передневерхние ости подвздошных костей;
- гребни подвздошных костей;
- остистый отросток V поясничного позвонка.

Инструментальные исследования

В постановке диагноза, несомненно, учитывают данные инструментальных исследований.

Рентгенологическая картина при псориатическом артрите:
- эрозии в области дистальных межфаланговых суставов, которые появляются по краям сустава, в последующем захватывают и центральные участки суставных поверхностей костей; верхушки концевой и средней фаланг стачиваются и одновременно происходит истончение диафизов средних фаланг, а вторая суставная поверхность приобретает вогнутый вид (симптом «карандаша в колпачке» на рентгенограммах);
- эрозии и анкилозы в нескольких суставах одного и того же пальца;
- костные разрастания вокруг эрозий суставных поверхностей у основания и верхушек фаланг и в области прикрепления к костям связок, сухожилий, капсул суставов (периостит);
- остеолиз суставных костей (при мутилирующей форме) с резорбцией эпифизов и диафизов костей суставов;

https://t.me/medknigi

Таблица 76.1. Диагностические критерии псориатического артрита CASPAR

Признаки	Баллы
1. Псориаз	
• псориаз в момент осмотра	2
• псориаз в анамнезе	1
• семейный анамнез псориаза (наличие псориаза у родственников I или II степени родства)	1
2. Псориатическое поражение ногтей: точечные вдавления (симптом «наперстка»), онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный результат исследования сыворотки крови на РФ любым методом кроме латекс-теста (предпочтительнее твердофазный ИФА)	1
4. Дактилит в момент осмотра (припухлость всего пальца) или дактилит в анамнезе	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

Диагностическое правило согласно критериям CASPAR:
диагноз псориатического артрита может быть установлен при наличии воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) + 3 признака из 5 вышеперечисленных

Таблица 76.2. Диагностические критерии псориатического артрита Э.Р.Агабабовой и В.В.Бадокина (1989, 2003)

Критерии	Баллы	Чувствительность, %	Специфичность, %
1. Псориаз			
Псориатические высыпания на коже	5	100	100
Псориаз ногтевых пластинок	2		
Псориаз у близких родственников	1		
2. Артрит дистальных межфаланговых суставов	5	68,5	98,2
3. Артрит трех суставов одного пальца	5	26,9	100
4. Асимметричный артрит	2	62,0	58,6
5. Типичные параартикулярные явления	5	63,0	90,0
6. «Сосискообразная» дефигурация пальцев стоп	3	28,7	83,4
7. Разнонаправленные подвывихи суставов пальцев кистей	4	16,5	100
8. Боль и утренняя скованность в позвоночнике	1	61,1	23,1
9. Остеолиз в области суставов	5	16,7	99,4
10. Анкилоз дистальных межфаланговых суставов (кисти, стопы) и плюснефаланговых суставов	5	5,6	100
11. Рентгенологические признаки определенного сакроилеита	2	48,1	46,7
12. Синдесмофиты или паравертебральные оссификаты	4	17,6	80
13. Серонегативность по РФ	2	88,9	0
14. Связь усиления кожных проявлений с обострением суставного синдрома или его появлением	4	39,8	95,5

Категория диагноза	Сумма баллов
1. ПА классический	16 и более
2. ПА определенный	11-15
3. ПА вероятный	8-10
4. ПА отвергается	7 и менее

Примечание: ПА – псориатический артрит

https://t.me/medknigi

Таблица 76.3. Диагностические критерии D. Mathies (1974)

Диагностические критерии
1. Поражение дистальных межфаланговых суставов пальцев
2. Одновременное поражение пястно-фалангового (плюснефалангового), проксимального и дистального межфаланговых суставов («осевое поражение»)
3. Раннее поражение суставов стоп, в том числе большого пальца
4. Боли в пятках (подпяточный бурсит)
5. Наличие псориатических бляшек на коже или типичное для псориаза изменение ногтей (подтверждается дерматологом)
6. Псориаз у ближайших родственников
7. Отрицательные реакции на РФ
8. Характерные рентгенологические данные: остеолизис, периостальные наложения. Отсутствие эпифизарного остеопороза
9. Клинические (чаще рентгенологические) признаки сакроилеита (одностороннего)
10. Рентгенологические признаки спондилита, выраженные паравертебральные оссификаты
Диагностическое правило
Диагноз достоверен при наличии трех критериев, один из которых должен быть 5-м, 6-м или 8-м
При наличии РФ необходимо 5 критериев, среди которых должны обязательно быть 9-й и 10-й

- околосуставной остеопороз, главным образом при мутилирующей форме (при остальных формах считается нехарактерным признаком);
- рентгенологические признаки псориатического спондилита (вертебральные и паравертебральные *несимметричные грубо выраженные оссификаты (симптом «ручек кувшина»), возможно выявление анкилозов межпозвонковых* суставов;
- асимметричный сакроилеит (односторонний), значительно реже двусторонний сакроилеит с разной степенью изменений с каждой стороны.

Оценка структурных повреждений периферических суставов при псориатическом артрите производится по Штейнброкеру в модификации Rahman и соавт. (1998) специально для псориатического артрита:

- 0 – норма;
- 1 балл – околосуставной остеопороз или отек мягких тканей;
- 2 балла – наличие эрозий;
- 3 балла – наличие эрозий и сужение суставной щели;
- 4 балла – полное разрушение сустава, лизис кости или анкилоз.

Магнитно-резонансная томография при псориатическом артрите позволяет получить четкое изображение мягких околосуставных тканей, хряща и костей, рано выявляет эрозии суставных костей, энтезиты, синовииты и спондилоартриты. С помощью МРТ можно выявить ранний признак активного сакроилеита и спондилита – субхондральный и костный отек.

Компьютерная томография выявляет по сути те же изменения, что рентгенография, но нередко на более ранних стадиях псориатического артрита, часто этот метод более информативен по сравнению с рентгенографией, особенно для выявления сакроилеита и спондилита.

Ультразвуковое исследование суставов высокого разрешения – высокоинформативный метод, выявляет синовиит, отек периартикулярных тканей, энтезиты, рано выявляет эрозии суставных поверхностей костей, легче выявляет отек сухожилий и связок.

Диагностические критерии псориатического артрита

Лечение псориатического артрита является важной и ответственной задачей, предполагающей применение у большинства больных иммунодепрессантов, биологических агентов, для чего необходимо быть уверенным в точном диагнозе заболевания.

Наиболее известными и широко применяемыми диагностическими критериями псориатического артрита являются критерии CASPAR (Classificatioh Criteria for Psoriatic Arthritis), предложенные в 2006 г. Международной группой по *изучению псориатического артрита (Taylor W.,* Gladman D., Helliwell P. и соавт.). Эти критерии были разработаны экспертами 30 ревматологических центров из 13 стран на популяции пациентов, болеющих псориатическим артритом в среднем 12,5 лет (**табл. 76.1**).

По нашему мнению, актуальными для практического врача являются диагностические критерии псориатического артрита, разработанные в Институте Ревматологии РАМН Э.Р.Агабабовой и соавт. (1989) и затем дополненные В.В.Бадокиным (2003). Важной особенностью этих критериев является оценка чувствительности и специфичности каждого из признаков псориатического артрита, приведенных в качестве критерия. Кроме того, авторы оценили каждый критерий в баллах и в зависимости от суммы баллов выделили 4 кате-

Таблица 76.4. Диагностические критерии псориатического артрита Vasey и Espinosa

Критерий	Описание критерия
I критерий	Псориаз кожи или псориатические изменения ногтей
II тип критериев Периферический тип	• Боль или припухание с ограничением или без ограничения движений в дистальных межфаланговых суставах более 4 недель • Боль или припухание с ограничением или без ограничения движений периферических суставов с асимметричным характером артрита в течение 4 недель • Симметричный периферический артрит в течение 4 недель при отсутствии ревматоидного фактора или подкожных узелков. Деформация по типу «карандаш в колпачке», укорочение дистальных фаланг, периостит и костный анкилоз при рентгенографии
III тип критериев Центральный тип	• Боль в спине и скованность с ограничением движений в течение 4 недель и более • Симметричный сакроилеит II ст. по Нью-Йоркским критериям • Односторонний сакроилеит III-IV ст. по Нью-Йоркским критериям

Диагностическое правило:
Диагноз устанавливается при наличии I критерия при сочетании с одним из критериев II или III типа

гории диагноза псориатического артрита (определенный, классический, вероятный и отвергаемый, т.е. отсутствие псориатического артрита).

Диагностические критерии псориатического артрита Э.Р.Агабабовой и В.В.Бадокина (1989, 2003) представлены в **табл. 76.2**.

Многие исследователи считают до сих пор актуальными диагностические критерии псориатического артрита D.Mathies (1974) (**табл. 76.3**).

В 1984 г. были опубликованы диагностические критерии Vasey и Espinosa, вошедшие в клиническую практику и учитывающие две основные формы манифестации псориатического артрита (**табл. 76.4**).

Диагностические критерии McGonagle (1999) интересны тем, что уделяют большое внимание в диагностике псориатического артрита энтезитам (**табл. 76.5**).

Степени активности псориатического артрита

Приступая к лечению больных псориатическим артритом, важно знать степень его активности, потому что она может влиять на выбор метода лечения.

I. Минимальная степень активности:

- незначительные боли при движении;
- утренняя скованность отсутствует или продолжается не более 30 минут;
- экссудативные явления в области пораженных суставов отсутствуют или слегка выражены;
- СОЭ в норме или не более 20 мм/час;
- температура тела нормальная.

II. Умеренная степень активности:

- отчетливые суставные боли в покое и при движениях;
- длительность утренней скованности до 3 часов;
- экссудативные явления в области пораженных суставов умеренно выражены, могут быть нестойкими;
- СОЭ в пределах 20-40 мм/час;
- значительный лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле;
- температура тела субфебрильная.

Таблица 76.5. Модифицированные диагностические критерии псориатического артрита McGonagle

Критерии
Псориаз или псориаз у близких родственников + 1 из следующих признаков: • клинически выявляемая воспалительная энтезопатия; • рентгенологически подтвержденный энтезит (заменено МРТ-диагностикой энтезитов); • артрит межфаланговых суставов; • сакроилеит/спондилит; • неуточненная артропатия (SAPHO-синдром, спондилодисцит, мутилирующий артрит, онихопахидермопериостоз, хронический мультифокальный возвратный остеомиелит); • дактилит; • моноартрит; • олигоартрит (4 или менее припухших суставов)

https://t.me/medknigi

Таблица 76.6. Критерии ремиссии псориатического артрита и спондилоартрита (Stafford и соавт., 2001)

Клинические проявления	Выраженность проявлений
1. Усталость	Отсутствует
2. Боль в суставах (включая воспалительную боль в спине)	Отсутствует
3. Длительность утренней скованности, мин.	≤ 15 мин
4. Число болезненных суставов	0
5. Число припухших суставов (дактилит/энтезит)	0
6. СОЭ мм/час	
• у женщин	≤ 30 мм/час
• у мужчин	≤ 20 мм/час

Критерии ремиссии:
- обязательно должны присутствовать 5 признаков из перечисленных 6 в течение 2-х последовательных месяцев

III. Максимальная степень активности:
- суставные боли сильные как при движениях, так и в покое;
- утренняя скованность продолжается более 3 часов;
- выраженные значительные экссудативные явления в периартикулярных тканях пораженных суставов;
- СОЭ превышает 40 мм в час;
- температура тела высокая;
- выраженные биохимические признаки воспалительного синдрома (значительное увеличение содержания в крови сиаловых кислот, гаптоглобина, серомукоида, фибриногена, диспротеинемия);
- значительное увеличение содержания в крови С-реактивного протеина.

Цели лечения и лечебная программа

Ritchlin C.T. (2006); Anwar Al Hammadi и Humeria Badsha (2010); K.A.Wanat и M.J.Dans (2009); L.Barclay (Guidelines Issued for Management of Psoriatic Arthritis American College of Rheumatology, 2009); Т.В.Коротаева, Е.Л.Насонов (2009) формулируют *цели лечения псориатического артрита* следующим образом:
- уменьшить или полностью купировать воспаление в суставах, позвоночнике, энтезисах;
- замедлить и предупредить рентгенологическое прогрессирование поражения;
- уменьшить выраженность псориаза кожи и ногтей;
- достигнуть клинической ремиссии; сохранить функцию сустава и предупредить инвалидность;
- улучшить качество жизни (это достигается путем достижения предыдущих целей);
- увеличить продолжительность жизни больных.

Критерии ремиссии псориатического артрита и спондилоартрита представлены в **табл. 76.6**.

Лечебная программа при псориатическом артрите включает следующие направления:
1. Режим и госпитализация (по показаниям).
2. Методы стандартной терапии.
 - 2.1. Нестероидные противовоспалительные препараты.
 - 2.2. Лечение глюкокортикоидами, вводимыми главным образом внутрисуставно.
 - 2.3. Базисные противовоспалительные средства (болезнь-модифицирующие препараты).
3. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами.
4. Экстракорпоральная терапия.
5. Физиотерапевтическое лечение.
6. ЛФК и массаж.
7. Хирургическое лечение.
8. Лечение псориаза кожи и ногтей.

Режим

Режим больного псориатическим артритом зависит от выраженности и активности воспалительного процесса. В периоде выраженного обострения, при высокой активности воспалительного процесса, интенсивных болях в области пораженных суставов необходимо соблюдение постельного режима (не строгого). Покой и придание физиологического положения суставу способствуют купированию болевого синдрома и экссудативных явлений на фоне медикаментозной терапии.

https://t.me/medknigi

По мере снижения активности воспалительного процесса и уменьшения суставного болевого синдрома режим больного постепенно расширяется. Необходимо придерживаться активного режима, однако уровень физической активности должен быть индивидуальным и постепенно увеличивающимся в зависимости от количества пораженных суставов, степени их функциональной недостаточности и функционального состояния позвоночника. Рекомендуются облегченные варианты утренней гимнастики, ходьба, при поражении мелких суставов кисти плетение, вязание, ручные ремесла. Физическая активность, движения в пораженных суставах противодействуют развитию в них анкилоза, предупреждают атрофию прилежащей к суставам мускулатуры. Вместе с тем физические упражнения не должны ухудшать функциональную способность суставов.

Больные должны избегать отрицательных психоэмоциональных стрессовых ситуаций (они ухудшают течение кожного псориаза и соответственно – псориатического артрита). Они должны быть окружены вниманием, заботой и находиться в благоприятной психоэмоциональной обстановке.

Следует категорически отказаться от курения и приема алкоголя, так как эти факторы ухудшают течение псориаза и псориатического артрита.

Показания к госпитализации:

- необходимость дифференциальной диагностики в наиболее сложных диагностических ситуациях;
- поли- или олигоартикулярные поражения;
- рецидивирующий и особенно значительно выраженный артрит коленных суставов;
- необходимость пункции и внутрисуставного введения лекарственных препаратов;
- подбор дифференцированной терапии базисными противовоспалительными препаратами;
- лечение генно-инженерными биологическими агентами;
- оценка переносимости ранее назначенного лечения;
- госпитализация для лабораторного и клинического обследования в связи с необходимостью предстоящей врачебно-трудовой экспертизы.

Методы стандартной терапии

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

НПВП являются симптом-модифицирующими средствами и считаются препаратами первой линии в лечении псориатического артрита, спондилоартрита. Эти препараты отчетливо уменьшают выраженность болей и экссудативных явлений в области пораженных суставов, а также уменьшают продолжительность скованности. Однако НПВП не способны подавить аутоиммуновоспалительные механизмы псориатического артрита и, следовательно, предотвратить прогрессирование заболевания.

В.И.Мазуров, И.Б.Беляева (2008) рекомендуют применять при псориатическом артрите нестероидные противовоспалительные средства в высоких дозах в течение длительного времени (2-6 месяцев), а при сохраняющемся болевом синдроме – в течение многих месяцев. Рекомендуется применение препаратов, которые проявляют наиболее выраженный терапевтический эффект и обладают наименьшими побочными действиями:

- *диклофенак натрия* (вольтарен, ортофен) – по 150-200 мг/сут;
- *ацилофенак* (аэртал) – 200 мг/сут;
- *пироксикам* – 20-40 мг/сут;
- *мелоксикам* (мовалис) – 7-15 мг/сут;
- *нимесулид* – 200 мг/сут;
- *целекоксиб* (целебрекс) – 100 мг 2 раза в сутки.

Подробно механизм действия и побочные эффекты НПВП изложены в главе «Лечение ревматоидного артрита» данного руководства. Здесь же необходимо еще раз подчеркнуть, что наименьшая выраженность побочных эффектов, в том числе гастротоксического, энтеротоксического, гепатотоксического действия, характерна для селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Эти препараты практически не ингибируют активность фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и, следовательно, не нарушают синтез простагландинов, оказывающих защитное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и почки (синтез этих простагландинов осуществляется при участии ЦОГ-1). В свою очередь, блокируя в значительной степени ЦОГ-2, селективные нестероидные противовоспалительные препараты проявляют выраженный противовоспалительный эффект, так как блокада ЦОГ-2 вызывает угнетение синтеза провоспалительных простагландинов.

Селективными ингибиторами ЦОГ-2 являются нимесулид, мелоксикам, коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб и др.). Из препаратов коксибов наиболее известен *целекоксиб* (целебрекс) – 200-400 мг в сутки в 2 приема. В последние годы в России зарегистрирован препарат из группы коксибов *эторикоксиб* (аркоксиа), который обладает выраженным противовоспали-

https://t.me/medknigi

тельным и обезболивающим эффектом, быстро начинает действие (обезболивающий эффект начинается через 25-30 минут и длится около 24 часов). Аркоксиа отличается хорошим профилем переносимости, применяется 1 раз в сутки в дозе 60-120 мг.

При лечении коксибами следует помнить о возможном неблагоприятном влиянии на сердечно-сосудистую систему в связи с увеличением продукции тромбоксана (см. главу «Лечение ревматоидного артрита»), поэтому коксибы следует применять только в средних терапевтических дозах, а при высоком сердечно-сосудистом риске – вместе с аспирином.

Для купирования интенсивного болевого синдрома можно в течение 1-2 дней применять *парентеральные формы НПВП* (диклофенак 2,5% раствор по 3 мл в ампуле внутримышечно 1-2 раза в сутки; кетонал-кетопрофен 5% раствор по 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки; пирокам-пироксикам 2% раствор по 1-2 мл в ампулах по 1-2 мл 1 раз в сутки внутримышечно).

В последние годы в ревматологической практике с целью обезболивания стали использовать *трамадол* в дозе 50-100 мг внутрь 3-4 раза в сутки, но не более 400 мг/сутки. Трамадол является синтетическим аналгетиком центрального действия, представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров. Положительный (+) правовращающий энантиомер обладает большей аффинностью к μ-опиоидным рецепторам головного мозга и является сильным ингибитором обратного захвата серотонина, левовращающий отрицательный (-) энантиомер эффективно ингибирует обратный захват норадреналина (Raffa и соавт., 1993). В итоге трамадол проявляет сильный аналгетический эффект и в то же время не вызывает угнетения дыхания и развития зависимости. Наиболее широко трамадол применяется для купирования сильных болей при остеоартрозе и ревматоидном артрите, но может использоваться и при псориатическом артрите.

Возможно применение *НПВП местно* на больной сустав в виде аппликаций мазей и гелей (см. главы «Лечение ревматоидного артрита» и «Лечение остеоартроза»).

В ходе лечения нестероидными противовоспалительными препаратами необходимо следить за течением псориаза кожи и ногтей, так как возможно обострение кожного псориатического процесса в связи с тем, что эти препараты могут усилить синтез лейкотриенов. Увеличение количества лейкотриенов способствует обострению псориаза.

Лечение глюкокортикостероидными препаратами

Системная глюкокортикоидная терапия

Глюкокортикостероидные препараты обладают выраженным противовоспалительным эффектом, который обусловлен, прежде всего, ингибированием провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли-α, интерлейкинов-1, 6, 8 и др. Кроме того, глюкокортикостероиды обладают способностью ингибировать аутоиммунные процессы. Высокая продукция фактора некроза опухоли-α и аутоиммунные реакции являются ключевыми моментами в развитии псориатического артрита. Учитывая вышеизложенное, системную глюкокортикостероидную терапию можно было бы считать обоснованной и эффективной при лечении псориатического артрита. Однако доказательная медицина показала, что это не так.

Практическому врачу при обсуждении роли глюкокортикостероидной терапии в лечении больных псориатическим артритом следует пользоваться положением, сформулированным в российском национальном руководстве «Ревматология» (2010): «доказательств эффективности системных глюкокортикостероидов, основанных на результатах контролируемых исследований, при псориатическом артрите нет». Системное лечение глюкокортикостероидами, особенно в режиме постоянного приема, обычно не проводят.

Применение глюкокортикостероидных препаратов при псориатическом артрите нецелесообразно еще и потому, что длительный их прием, особенно в больших дозах, приводит к развитию системных побочных эффектов (кушингоидный синдром с ожирением и полосами растяжения кожи в виде багрово-фиолетовых стрий; сахарный диабет, особенно при наследственной предрасположенности к нему; артериальная гипертензия; эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны; предрасположенность к инфекционно-воспалительным процессам; системный остеопороз, аменорея).

Системная глюкокортикоидная терапия может вызвать ухудшение течения псориаза, приводя к развитию рефрактерных форм и трансформации вульгарного псориаза в атипичные варианты.

Pipitone M., Kingsiey F., Manzo A. и соавт. (2003) также указывают, что доказательств эффективности системной глюкокортикостероидной терапии при псориатическом артрите, основанных на данных рандомизированных клинических исследований, нет. Wanat K.A., Dans M.J. (2009)

https://t.me/medknigi

считают необходимым избегать системной глюкокортикостероидной терапии при псориатическом артрите в связи с возможным обострением кожного псориаза. Под влиянием такого лечения возможен переход относительно благоприятного псориаза кожи в пустулезный псориаз, который является фактором риска тяжелого течения псориатического артрита.

Наряду с этим в рекомендациях Американской коллегии ревматологов "Guidelines Issued for Management of Psoriatic Arthritis" (2008) допускается назначение системной глюкокортикостероидной терапии при специфических обстоятельствах и на непродолжительное время.

Крупнейший исследователь по проблеме псориатического артрита В.В.Бадокин (2005) формулирует *показания к системной глюкокортикостероидной терапии* при псориатическом артрите следующим образом:

- генерализованный артрит с выраженным экссудативным компонентом;
- ярко выраженные общие и органные проявления (артрит, формирующийся порок сердца, диффузный гломерулонефрит, периферическая полинейропатия);
- злокачественная форма;
- пустулезный псориаз, универсальная эритродермия или распространенный экссудативный псориаз;
- высокая активность воспалительного процесса на протяжении 3 месяцев и более, резистентная к нестероидным противовоспалительным препаратам;
- в качестве bridge-терапии в первые 2-3 месяца проведения болезнь-модифицирующей терапии.

Самым прямым показанием к системному применению глюкокортикостероидных препаратов, несомненно, является злокачественная форма псориатического артрита с системными проявлениями (описана выше). Принято считать, что от ответа на системную глюкокортикостероидную терапию во многом зависит дальнейший исход и даже жизненный прогноз при злокачественной форме псориатического артрита. В.В.Бадокин (2005) рекомендует при этой форме начинать лечение с 20-30 мг преднизолона в сутки, при этом 2/3 суточной дозы можно дать утром, 1/3 дозы — днем.

Под влиянием глюкокортикостероидной терапии значительно уменьшаются и даже могут исчезнуть системные проявления. Менее эффективно влияние глюкокортикоидов на эритродермический и пустулезный псориаз. Обычно системные глюкокортикостероиды назначают вместе с метотрексатом в дозе 20-25 мг в неделю, наиболее часто такое сочетание применяют при эритродермическом и пустулезном псориазе, а он как раз сопровождает злокачественную форму псориатического артрита.

Иногда системные глюкокортикостероиды назначают в первые 2-3 месяца проведения болезнь-модифицирующей терапии в качестве своеобразного мостика — bridge-терапии для уменьшения побочного действия и смягчения возможных токсических эффектов базисных противовоспалительных средств.

Локальная терапия глюкокортикостероидными препаратами

Локальная терапия глюкокортикостероидами в виде внутрисуставных введений применяется широко и даже считается обязательным компонентом противовоспалительной терапии псориатического артрита. Внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов оказывают выраженный противовоспалительный и, вследствие этого, болеутоляющий эффект. В незначительной степени локальная внутрисуставная глюкокортикоидная терапия может оказать и общее, резорбтивное действие, уменьшить боль и экссудацию даже в других пораженных суставах. Введение глюкокортикостероидов внутрисуставно или в пораженные энтезисы оказывает более выраженное общетерапевтическое положительное действие, чем их системное применение, и крайне редко способствует обострению течения псориаза кожи и ногтей.

Внутрисуставное введение глюкокортикостероидов

Показания к внутрисуставному введению глюкокортикостероидов при псориатическом артрите:

- упорный синовиит и выраженные экссудативные явления в ограниченном количестве пораженных суставов (т.е. моноолигоартикулярная форма) с высокой местной активностью;
- *упорный сакроилеит.*

В.И.Мазуров (2008) указывает, что в некоторых случаях местная глюкокортикоидная терапия позволяет добиться ремиссии псориатического артрита.

Подробно о введении глюкокортикостероидных препаратов см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Предпочтение отдается препаратам длительного действия (чаще всего применяют дипроспан, депо-медрол, кеналог). Предварительно удаляют

https://t.me/medknigi

патологическую внутрисуставную жидкость с последующим промыванием изотоническим раствором натрия хлорида. Лучшим препаратом для внутрисуставного введения является дипроспан, который выпускается в ампулах в виде суспензии по 1 мл и содержит 2 мг быстро действующего бетаметазона динатрия фосфата и 5 мг медленно действующего бетаметазона дипропионата. Дипроспан вводят по 1 мл в крупные суставы, по 0,5 мл – в средние суставы и по 0,25 мл – в мелкие суставы.

Кеналог — выпускается в ампулах по 1 мл, в 1 мл содержится 10 или 40 мг суспензии триамцинолона. Препарат вводят в крупные суставы в дозе 20-40 мг, в средние суставы – 10 мг, в мелкие суставы — 5 мг.

Депо-медрол – продленная форма метилпреднизолона, выпускается в виде суспензии по 1 и 2 мл (в 1 мл содержится 40 мг метилпреднизолона). Препарат вводят в крупные суставы в количестве 20-80 мг, в средние суставы – 10-40 мг, в мелкие суставы – 4-10 мг.

Гидрокортизона ацетат – выпускается в виде суспензии для внутрисуставного и периартикулярного введения во флаконах по 5 мл. В 1 флаконе (5 мл) содержится гидрокортизона ацетата 125 мг и лидокаина 25 мг. Препарат вводят в крупные суставы в дозе 50-100 мг, в средние суставы – 25 мг, в мелкие – 5-10 мг.

Инъекции указанных глюкокортикостероидных препаратов делают поочередно в пораженные суставы. В один и тот же сустав допускается не более 3 инъекций. Минимальный срок между внутрисуставными введениями составляет 1 мес., для дипроспана – 1,5-2 месяца.

При выраженных и упорных сакроилеитах глюкокортикоиды вводят в крестцово-подвздошные сочленения.

Периартикулярное введение глюкокортикостероидов

Согласно В.В.Бадокину (2005), Н.А.Шостак и А.А.Клименко (2008); A.A.Hammadi и H.Badsha (2010), глюкокортикостероиды целесообразно вводить периартикулярно при дактилите, талалгии или энтезитах иной локализации (периэнтезиально). Периартикулярно и периэнтезиально более целесообразно вводить смесь глюкокортикоида и анестетика лидокаина, что предупредит возможную боль во время инъекции и атрофию мягких тканей вследствие попадания большого количества глюкокортикоида в ограниченный объем воспаленных периартикулярных тканей.

Местная внутрисуставная терапия глюкокортикостероидами, периартикулярное и периэнтезиальное их введение производится на фоне продолжающегося приема НПВП. После внутрисуставного введения глюкокортикостероида следует обеспечить суставу, в который вводился препарат, покой на 48-72 часа.

Лечение базисными противовоспалительными средствами (болезнь-модифицирующими препаратами)

В основе развития псориаза и псориатического артрита лежит аутоиммунный воспалительный процесс, доказательствами которого являются (В.В.Бадокин, 2005):

- большое количество циркулирующих иммунных комплексов в крови;
- отложение иммуноглобулинов в синовии пораженных суставов и в участках пораженной псориазом кожи;
- поликлональная гаммапатия;
- выраженная инфильтрация синовиальной оболочки и кожи CD4(+)-Т-лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками;
- выраженная инфильтрация CD8(+)-Т-лимфоцитами воспаленных энтезов;
- стимуляция пролиферации кератиноцитов Т-лимфоцитами, выделенными из синовиальной оболочки;
- идентичность Т-клеточного рецептора CD8(+)-Т-лимфоцитов кожи и синовии;
- высокий уровень провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке;
- эффективность иммуносупрессивной и антицитокиновой терапии.

Учитывая вышеизложенное, логично включить базисные длительно действующие противовоспалительные препараты (болезнь-модифицирующие средства) в комплексную терапию псориатического артрита в связи с их способностью подавлять иммуновоспалительные процессы.

Как правило, в лечении псориатического артрита применяются следующие болезньмодифицирующие препараты: сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид, циклоспорин.

Показания к применению базисных противовоспалительных препаратов

Базисные противовоспалительные препараты показаны для лечения псориатического артрита в следующих ситуациях:

https://t.me/medknigi

- распространенный артрит и поражение позвоночника;
- высокая интенсивность заболевания на протяжении 3 и более месяцев;
- быстро прогрессирующее течение деструктивного артрита, распространение эрозий;
- злокачественная форма с множественными системными проявлениями;
- сочетание артрита и/или спондилита с тяжелыми формами псориаза (экссудативного, пустулезного или эритродермического).

Подробно о механизме действия и побочных эффектах базисных противовоспалительных препаратов см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение псориатического артрита метотрексатом

Метотрексат для лечения псориаза и псориатического артрита был впервые применен в 1959 г. и с этого времени не потерял своего значения, а накопленный опыт позволяет считать его «золотым стандартом», препаратом выбора при псориатическом артрите.

Показания к назначению метотрексата аналогичны показаниям к назначению базисных противовоспалительных средств. Однако следует подчеркнуть, что он особенно эффективен и показан при высокой активности псориатического артрита в сочетании с прогрессирующим течением распространенного кожного псориаза, в том числе генерализованного экссудативного, пустулезного и эритродермического.

Как правило, эти наиболее тяжелые формы псориаза протекают с системными проявлениями, тяжелым артритом и/или спондилитом/спондилоартритом.

В.В.Бадокин (2005) приводит перечень конкретных *показаний к назначению метотрексата* при псориатическом артрите:

- злокачественная форма псориатического артрита;
- быстро прогрессирующее течение псориатического артрита;
- генерализованное поражение суставов;
- высокая лабораторная активность на протяжении 3 месяцев и более;
- экссудативный пустулезный или эритродермический псориаз кожи;
- выраженные трофические нарушения;
- упорный диффузный гломерулонефрит;
- ранняя стадия псориатического артрита, особенно при тяжелых формах, еще до появления деструктивных костно-суставных изменений.

Во многих рандомизированных исследованиях показана способность метотрексата существенно подавлять воспалительный процесс в суставах, позвоночнике, уменьшать выраженность болевого синдрома, увеличивать подвижность позвоночника. Положительные эффекты метотрексата обусловлены при псориатическом артрите высокой его концентрацией в синовиальной жидкости и пораженных энтезах и выраженной способностью блокировать аутоиммунный воспалительный процесс. Кроме того, метотрексат значительно улучшает течение самого псориаза, что в свою очередь способствует уменьшению выраженности артрита.

Убедительные положительные результаты лечения метотрексатом 100 больных псориатическим артритом были получены В.В.Бадокиным (2009). Лечение проводилось в течение 12 месяцев. Существенные положительные результаты наблюдались уже через 3-4 месяца от начала лечения, к концу 2 месяца все показатели суставного синдрома снизились в 2-3 раза. После 6 месяцев отмечалось дальнейшее подавление воспалительного процесса в суставах, у 18% больных получена полная ремиссия, у 63,2% — частичная ремиссия. За время 6-месячного лечения положительная динамика дерматоза отмечена у 91% больных. После 12 месяцев лечения метотрексатом положительное влияние его на суставной синдром продолжалось, но было менее выраженным по сравнению с первыми месяцами лечения.

Однако следует отметить, что несмотря на значительное уменьшение проявлений суставного синдрома, метотрексат не задерживает рентгенологическое прогрессирование как в режиме монотерапии (Abu-Shakra M, Gladman D. и соавт., 1995), так и в составе комбинированной терапии с циклоспорином (Fraser A.D. и соавт., 2005). В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) также подчеркивается, что метотрексат не тормозит развитие рентгенологических признаков деструкции суставов.

Метотрексат назначают в первоначальной дозе 7,5 мг в неделю в 3 приема с интервалом в 12 часов (например, по 2,5 мг утром и вечером в понедельник и 2,5 мг утром во вторник), а у лиц пожилого возраста первоначальная доза может составлять 5 мг в неделю. Эффект оценивают через 4-8 недель и при его отсутствии или недостаточной выраженности возможно увеличить дозу на 2,5 мг в неделю, так как выраженность терапевтического эффекта находится в прямой зависимости от недельной дозы метотрексата.

В.И.Мазуров (2008) допускает увеличение дозы

метотрексата до 15 мг/нед, В.А.Насонова (2003) указывает, что максимальная недельная доза метотрексата не должна превышать 25 мг.

A.A.Hammadi и H.Badsha (2010), K.A.Wanat и M.J.Dans (2009) рекомендуют применять при псориатическом артрите метотрексат вначале по 7,5 мг в неделю (2,5 мг трижды за 24 часа) с последующей титрацией дозы до 25 мг в неделю.

По мнению В.И.Мазурова (2008), лечение метотрексатом может продолжаться до 2 лет, а более длительное его использование возможно после исключения признаков фиброза легких или гепатита.

Для уменьшения токсичности метотрексата необходимо принимать фолиевую кислоту — не менее 1 мг/сут через 24 часа после приема метотрексата вплоть до следующего его приема.

Обо всех побочных эффектах метотрексата и противопоказаниях к нему см. главу «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение псориатического артрита сульфасалазином

Сульфасалазин — конъюгат 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина.

Подробно механизм действия, побочные эффекты, противопоказания к применению — см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

В исследованиях, выполненных с позиций доказательной медицины, установлено положительное влияние на болевой суставной синдром, причем в разных исследованиях показана разная степень выраженности противоболевого и противоэкссудативного эффекта (Cleg D.O. и соавт., 1996; Gupta A.K. и соавт., 1995; Combe B. и соавт., 1996; Rahman P. и соавт., 1998).

При сравнительном изучении эффективности препаратов базисного действия (сульфасалазин, ауронафин, ауротиамалат, этретинат, фумаровая кислота, колхицин, азатиоприн, метотрексат) при псориатических артритах наиболее выраженная положительная динамика отдельных параметров патологического процесса была установлена при лечении сульфасалазином и высокими дозами метотрексата (Jones G. и соавт., 2000). Clegg D.O. и соавт. (1999) установили, что при лечении псориатического артрита в течение 36 недель сульфасалазином в суточной дозе 2000 мг статистически достоверно уменьшились боли в суставах и позвоночнике, стала короче продолжительность утренней скованности, улучшилось общее состояние, уменьшились лабораторные признаки воспаления.

Применение сульфасалазина нецелесообразно при выраженных системных проявлениях (поражении почек и печени). Необходимо подчеркнуть, что сульфасалазин эффективен в отношении симптомов артрита, но не тормозит развитие рентгенологических признаков деструкции суставов.

В связи с этим основными *показаниями для назначения сульфасалазина* при псориатическом артрите можно считать (В.В.Бадокин, 2012):

- небольшое число пораженных суставов;
- минимальную и умеренную активность воспалительного процесса.

Достоинством сульфасалазина является отсутствие обострений псориаза кожи при его назначении.

Методика лечения сульфасалазином.

Начальная доза составляет 0,5 г 1 раз в день (таблетки принимать после еды, проглатывать не разжевывая), при хорошей переносимости препарата каждую неделю дозу повышают на 0,5 г и доводят до полной суточной дозы 2,0 г. Лечебное действие препарата начинается через 6-8 недель, наибольшая терапевтическая эффективность наступает спустя 12-16 недель. О рефрактерности к сульфасалазину (т.е. о полном отсутствии терапевтического эффекта) можно сделать заключение к концу 4 или даже 6 месяца непрерывного лечения. В этой ситуации при хорошей переносимости сульфасалазина и отсутствии побочных эффектов можно перевести больного на суточную дозу 3,0 г и принимать ее до наступления улучшения.

Принято считать, что лечение псориатического артрита в полной суточной дозе при наступлении эффекта и хорошей переносимости следует проводить неопределенно долго без перерывов. Во время лечения сульфасалазином необходимо выпивать не менее 2-3 л жидкости в день для предупреждения выпадения кристаллов и образования камней в мочевыводящих путях.

Во время лечения сульфасалазином проводят *контрольные лабораторные исследования* (общий анализ крови, мочи, определение содержания в крови билирубина и трансаминаз) со следующей частотой:

- первые 3 месяца — каждые 2 недели;
- последующие 3 месяца — ежемесячно;
- далее — каждые 3 месяца.

Лечение псориатического артрита циклоспорином

Циклоспорин А относится к базисным (болезнь-модифицирующим) противовоспалительным

https://t.me/medknigi

средствам.

Механизм действия циклоспорина А, его побочные эффекты и противопоказания к применению подробно изложены в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Здесь лишь отметим наиболее важные *механизмы положительного терапевтического действия циклоспорина* при псориатическом артрите:

- селективное ингибирование ранних стадий активации Т-лимфоцитов в связи с подавлением экспрессии генов, регулирующих этот процесс, а также подавлением экспрессии ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-2, которые отвечают за пролиферацию Т-лимфоцитов;
- угнетение синтеза интерферона-γ и фактора некроза опухоли, который является ключевым цитокином в каскаде цитокинов с мощным провоспалительным эффектом;
- нормализация митотического цикла кератиноцитов (в связи с подавлением экспрессии интерферона-γ, ИЛ-4 и ИЛ-8), что приводит к разрешению псориатических бляшек и папул;
- угнетение функции В-лимфоцитов;
- прямое противовоспалительное действие за счет угнетения синтеза и активности фактора некроза опухоли-α, ингибирования высвобождения гистамина, триптазы из тучных клеток и за счет угнетения в них синтеза лейкотриенов;
- уменьшение экспрессии антигенов гистосовместимости 2 класса (прежде всего DR) на поверхности макрофагов.

Эффективность циклоспорина при псориатическом артрите также изучалась и может считаться установленной. В исследовании Salvarani и соавт. (2001) показано, что циклоспорин обладает более ярким терапевтическим эффектом по сравнению с сульфасалазином и нестероидными противовоспалительными препаратами, что выражалось в более значительном уменьшении интенсивности боли и количества воспаленных и болезненных суставов и энтезисов при лечении циклоспорином.

Spadaro A. и соавт. (1995) показали эквивалентность положительного терапевтического эффекта при псориатическом артрите циклоспорина (сут. доза 3 мг/кг) и метотрексата (7,5 мг/нед) при лечении в течение 1 года.

Raffayova H. и соавт. (2000) через 18 недель лечения циклоспорином больных псориазом и псориатическим артритом отметили значительное снижение боли в суставах, уменьшение количества болезненных и воспаленных суставов, утренней скованности. Полная ремиссия наступила у 22% больных через 18 недель лечения, причем авторы исследования считают, что терапия циклоспорином более эффективна, чем метотрексатом и ароматическими ретиноидами. По мнению Raffayova H. и соавт. (2000), оптимальная по эффективности и переносимости доза циклоспорина составляет 3,23 мг/кг/сут.

Большое практическое значение имеет исследование Macchioni P. и соавт. (1998), в котором установлено, что циклоспорин способен контролировать рентгенологическое прогрессирование в периферических суставах у 60% больных псориатическим артритом.

Soriano E. и соавт. (2006) указывают, что при длительности лечения циклоспорином 2 года отмечено замедление рентгенологического прогрессирования поражения суставов.

В.В.Бадокин (2008) приводит следующие *показания к применению циклоспорина* при псориатическом артрите:

- максимальная и умеренная активность заболевания на протяжении 3 и более месяцев;
- быстро прогрессирующее течение заболевания;
- тяжелые варианты суставного синдрома (полиартритический, остеолитический, спондилоартритический);
- острый передний или задний увеит, панофтальмит;
- рефрактерность к терапии метотрексатом, лефлуномидом;
- непереносимость базисных противовоспалительных препаратов;
- рефрактерный к терапии распространенный вульгарный, экссудативный или пустулезный псориаз;
- значительно выраженное нарушение функции пораженных суставов.

Циклоспорин А — выпускается в капсулах по 25, 50 и 100 мг; во флаконах по 50 мл 10% раствора внутрь и в ампулах по 5 мл с содержанием в 1 мл 50 мг концентрата циклоспорина для внутривенного введения.

Сандиммун-неорал — микроэмульсионная форма циклоспорина, более быстро и в большем количестве всасывающаяся в кишечнике, выпускается в тех же формах для приема внутрь, что и циклоспорин А. Препарат назначается внутрь в суточной дозе 3 мг/кг в 2 приема. Препарат токсичен (побочные эффекты см. в главе «Лечение ревматоидного артрита»), возможно развитие лейкопении, тромбоцитопении, поражение почек — развитие интерстициального нефрита с повышением содержания креатинина в крови; поражение печени — развитие токсического гепатита.

При снижении количества лейкоцитов $< 4.0\times10^9$/л, тромбоцитов $<150\times10^{12}$/л, повышении концентрации креатинина в крови на 30% и более

https://t.me/medknigi

лечение циклоспорином следует прекратить.

При наличии цитопении, артериальной гипертензии, поражении печени, почек лечение циклоспорином противопоказано.

В настоящее время общепринята точка зрения о целесообразности комбинированного применения циклоспорина и метотрексата в лечении псориатического артрита в общепринятых среднетерапевтических дозах (циклоспорин 3 мг/кг в сутки в 2 приема, метотрексат 7,5 мг в неделю). Комбинированная терапия применяется при тяжелом поражении суставов и кожи у больных псориатическим артритом. Эффективность комбинированной терапии выше (Fraser A.D., 2005), а токсические эффекты ниже, чем при монотерапии циклоспорином.

Лечение псориатического артрита лефлуномидом

В 2005 г. Фармакологический комитет Российской Федерации разрешил применять лефлуномид для лечения псориатического артрита, до этого времени он применялся лишь как базисное противовоспалительное средство, специально синтезированное для лечения ревматоидного артрита. Лефлуномид является низкомолекулярным (270 аминокислот) синтетическим производным изоксазола, обладает одновременно иммуномодулирующим и противовоспалительным действием.

Подробно механизм действия, побочные эффекты, противопоказания к лефлуномиду описаны в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Здесь лишь отметим основные механизмы терапевтического действия лефлуномида при псориатическом артрите, обусловленные его активным метаболитом А771726 или мононитраламидом.

Механизм действия лефлуномида при псориатическом артрите:

- ингибирование митохондриального фермента дегидрооротат-дегидрогеназы, в результате чего нарушается синтез пиримидина (он необходим для синтеза ДНК и РНК) в быстро пролиферирующих клетках, в том числе в активированных Т-лимфоцитах; вследствие вышеуказанных процессов ингибируется пролиферация Т-лимфоцитов в воспаленной синовиальной оболочке, в энтезисах и в коже;
- блокада экспрессии молекул клеточной адгезии и замедление хемотаксиса нейтрофилов, принимающих активное участие в воспалении суставов и кожи, в итоге развивается противовоспалительный эффект;
- блокада стимулирующего действия провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-10, интерферона-γ и фактора некроза опухоли-α на пролиферацию Т-лимфоцитов;
- ингибирование активности В-лимфоцитов, что приводит к снижению синтеза иммуноглобулинов, в том числе аутоантител к компонентам синовии и кожи;
- снижение экспрессии матричных металлопротеиназ и уменьшение обусловленной этими ферментами деградации хряща и внутрисуставных костей, следовательно — замедление прогрессирования костной деструкции при псориатическом артрите;
- ингибирование нуклеарного фактора NF-KB (он необходим для функционирования иммунных клеток, участвующих в развитии воспаления) и, следовательно, проявление противовоспалительного эффекта;
- торможение синтеза регулятора клеточного цикла р-53, что приводит к торможению пролиферации клеток эпидермиса (при псориазе имеет место гиперпролиферация эпидермиса).

В настоящее время выполнен ряд исследований с позиций доказательной медицины, показавших эффективность лефлуномида при псориатическом артрите. Наиболее значительным из них является исследование TOPAS (Treatment of Psoriasis Arthritis Study) (Kaltwasser J.P. и соавт., 2004), в котором установлен четкий положительный эффект лефлуномида, выразившийся, в частности, в снижении индекса PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) — комбинированного показателя, включающего глобальную оценку активности псориатического артрита по мнению врача и больного, счет болезненных и счет припухших суставов. Положительные результаты лечения, сходные по влиянию лефлуномида на индекс PsARC у больных псориатическим артритом, получены также в исследовании Пчелинцевой А.О. и соавт. (2006).

Большого внимания заслуживает исследование Cuchacovitch и Sato (2002), в котором отмечена способность лефлуномида задерживать рентгенологическое прогрессирование псориатического артрита после 1 года терапии. Авторы наблюдали у больных, принимавших лефлуномид, обратное развитие кистовидных образований костей и деструкции суставных поверхностей, а также нарастание ширины суставных щелей пораженных суставов. Результаты исследования Cuchacovitch и Sato свидетельствуют, таким образом, о том, что лефлуномид является базисным препаратом, способным тормозить костную и хрящевую деструкцию. Метотрексат — «золотой стандарт лечения ревматоидного и псориатического артрита» таким эффектом не обладает.

https://t.me/medknigi

Авторы приведенных здесь исследований подчеркивали низкий токсический профиль и в целом удовлетворительную переносимость лефлуномида, хотя указывали на такие возможные побочные эффекты, как гепатотоксичность (повышение в крови уровня аминотрансфераз), повышение артериального давления, диарея, тошнота, нейтропения, агранулоцитоз. Подробно побочные эффекты лефлуномида изложены в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Преимущественные *показания к назначению лефлуномида* при псориатическом артрите:

- высокая воспалительная активность и выраженная функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата, которые не поддаются лечению стандартными базисными противовоспалительными препаратами, в первую очередь метотрексатом и сульфасалазином;
- торпидное течение псориатического артрита, неэффективность или плохая переносимость базисных противовоспалительных препаратов, включая метотрексат;
- ограниченный и распространенный вульгарный псориаз.

Лефлуномид не следует применять для лечения больных псориатическим артритом при наличии у них печеночной или почечной недостаточности, гематологических цитопений, злокачественных новообразований, активного инфекционного заболевания. Лефлуномид не рекомендуется применять у пациентов в возрасте до 18 лет, а также при экссудативном, пустулезном или эритродермическом псориазе.

Методика лечения псориатического артрита лефлуномидом

Лефлуномид (арава) выпускается в таблетках по 10, 20 и 100 мг, применяется внутрь в дозе 100 мг в сутки в течение первых трех дней, далее по 20 мг в сутки. Лечение продолжается в течение 6 месяцев (в большинстве контролируемых исследований указывается этот срок), а при хорошей переносимости и необходимости продолжения лечения – и дольше. При получении стойкой ремиссии возможно снижение дозы до 10 мг/сут (Н.А.Шостак и соавт. 2009).

Практически все нежелательные реакции, если им суждено развиться, развиваются в первые 3 месяца лечения.

Во время лечения следует контролировать уровень в крови аминотрансфераз (как показатель состояния печени) каждый месяц в течение первых 6 месяцев, в последующем 1 раз каждые 2-3 месяца), а также проводить полный анализ крови с определением количества тромбоцитов каждые 2 недели в течение первых 6 месяцев, постоянно контролировать уровень артериального давления, периодически контролировать анализ мочи.

Борьба с токсическими эффектами лефлуномида описана на с. 1101 в главе «Лечение ревматоидного артрита».

В.В.Бадокин (2012) указывает на целесообразность комбинирования лефлуномида с метотрексатом, сульфасалазином или биологическими агентами при недостаточной эффективности одного базисного противовоспалительного препарата.

Лечение псориатического артрита другими базисными противовоспалительными препаратами

До сих пор в ряде публикаций обсуждается возможность применения в лечении псориатического артрита таких базисных противовоспалительных препаратов, как препараты золота, аминохинолиновые соединения. В.И.Мазуров, И.Б.Беляева (2005), В.Т.Ивашкин, В.К.Султанов (2005) рекомендуют *препараты золота* для лечения псориатического артрита. Н.А.Шостак и А.А.Клименко (2008) отмечают, что одним из обстоятельств, затрудняющих широкое внедрение препаратов золота в комплексную терапию псориатического артрита, является их способность вызывать обострение псориаза и тяжелые побочные реакции. *Аминохинолиновые соединения* не применяются в лечении псориатического артрита в связи с их способностью также провоцировать выраженное обострение псориаза. Подробно механизм действия и побочные эффекты препаратов золота и аминохинолиновых соединений (делагил, плаквенил) изложены в главе «Лечение ревматоидного артрита».

В настоящее время практическому врачу при решении вопроса о лечении псориатического артрита препаратами золота и аминохинолиновыми соединениями необходимо руководствоваться рекомендациями, изложенными в «Руководстве по ведению больных псориатическим артритом» (2009), в котором указано, что препараты (соли) золота и гидроксихлорохин для лечения псориатического артрита не рекомендуются.

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) указано, что соли золота и аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин, хлорохин) при псориатическом артрите неэффективны.

Учитывая вышеизложенное, соли золота и аминохинолиновые соединения далее в этом разделе не рассматриваются.

https://t.me/medknigi

Некоторые исследователи обсуждают возможность применения при псориатическом артрите *ароматических ретиноидов*. Они не являются базисными противовоспалительными препаратами, хотя считаются высокоэффективными в лечении обострения кожного псориаза. Однако их эффективность в лечении псориатического артрита оказалась невысокой. Иногда применяют ретиноид II поколения ацитретин внутрь в начальной дозе 30-50 мг/сут с постепенным снижением дозы до поддерживающей – 10-30 мг/сут в 2 приема во время еды, курс лечения от 1 до 4 мес. под контролем биохимического и общего анализов крови. Широкого распространения этот метод лечения псориатического артрита не получил.

Лечение генно-инженерными биологическими препаратами (антицитокиновая терапия)

В настоящее время в патогенезе псориатического артрита выяснена огромная роль дисбаланса провоспалительных и антивоспалительных цитокинов с отчетливым преобладанием провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли-α (ФНО-α). Провоспалительные цитокины, в том числе ФНО-α, в большом количестве накапливаются в синовиальной жидкости, синовиальной оболочке, энтезисах, очагах псориаза. Установлена четкая корреляция степени активности псориатического артрита и содержания фактора некроза опухоли-α в указанных тканях. Названные цитокины, но в первую очередь фактор некроза опухоли-α, играют огромную роль в развитии псориатического артрита, энтезитов, сакроилеита.

Биологические эффекты ФНО-α многогранны и заключаются в следующем (В.В.Бадокин, с изм. 2006):

- экспрессия эндотелиальными клетками и лейкоцитами молекул адгезии;
- активация ядерного фактора транскрипции NF-KB;
- индукция синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, интерферона-γ;
- увеличение миграции лейкоцитов в очаг воспаления за счет увеличения проницаемости эндотелия и экспрессии молекул адгезии;
- активация нейтрофилов и эозинофилов;
- стимуляция синтеза провоспалительных простагландинов и лейкотриенов;
- активация пролиферации фибробластов и синовиоцитов;
- стимуляция синтеза металлопротеиназ (они участвуют в разрушении внутрисуставного хряща и повреждении внутрисуставных костей);
- подавление синтеза тканевых ингибиторов металлопротеиназ ;
- индукция синтеза свободных кислородных радикалов, которые повреждают внутрисуставной хрящ и костную ткань;
- индукция образования в печени белков острой фазы (С-реактивный белок, серомукоид, α-антитрипсин);
- генерация симптомов эндотоксинемии – лихорадки, похудания, лейкоцитоза;
- индукция экспрессии HLA II класса на нейтрофилах;
- торможение апоптоза воспалительных клеток.

Фактор некроза опухоли-α вырабатывается моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами и, как было указано выше, обладает высокой провоспалительной и иммунорегулирующей активностью.

Учитывая огромную роль фактора некроза опухоли в развитии псориатического артрита, в лечении этого заболевания начали применять генно-инженерные биологические препараты, блокирующие действие фактора некроза опухоли-α. К таким препаратам относятся: инфликсимаб (ремикейд), адалимумаб (хумира), этанерцепт (энбрел).

Согласно руководству Национального Института здоровья США (2010), указанные антагонисты ФНО-α должны назначаться больным с активным и прогрессирующим псориатическим артритом при наличии 3 и более воспаленных и отечных суставов и при отсутствии эффекта от лечения не менее чем двумя базисными противовоспалительными средствами в виде моно- или комбинированной терапии.

Лечение псориатического артрита инфликсимабом

Инфликсимаб (ремикейд) представляет собой химерные антитела к фактору некроза опухоли-α, состоящие из вариабельной области высокоаффинных нейтрализующих мышиных моноклональных антител к фактору некроза опухоли-альфа, соединенных с фрагментом иммуноглобулина G человека.

Инфликсимаб ингибирует секрецию и активность секретированного фактора некроза опухоли-α.

Подробно о механизме действия, побочных эффектах и противопоказаниях к инфликсимабу см. с. 1107.

https://t.me/medknigi

Высокая терапевтическая активность инфликсимаба при псориатическом артрите убедительно доказана в мультицентровых и рандомизированных двойных слепых контролируемых исследованиях IMPACT (The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial — Antoni C. и соавт., 2005) и IMPACT II (Antoni C. и соавт., 2005). В исследовании IMPACT больных псориатическим артритом лечили инфликсимабом в течение 50 недель. К концу 4 месяца терапии улучшение по критериям PsACR было отмечено у 75% в группе леченных инфликсимабом и лишь у 21% в группе плацебо, и это соотношение сохранялось до конца лечения.

Инфликсимаб не только значительно улучшал течение синовиита и кожных проявлений псориаза, но уменьшал также выраженность энтезитов и количество пораженных энтезисов. Результаты лечения псориатического артрита только инфликимабом не отличались от результатов комбинированной терапии инфликсимабом и метотрексатом.

Сходные данные, свидетельствующие о высокой терапевтической эффективности инфликсимаба при псориатическом артрите, получены и в исследовании IMPACT II.

Инфликсимаб высокоэффективен также при лечении кожных проявлений псориаза (Griffits C., 2005).

В настоящее время можно считать установленным, что инфликсимаб способен не только контролировать течение псориатического артрита, но и приостанавливать рентгенологическое его прогрессирование (Provenzano G. и соавт., 2004).

Инфликсимаб эффективен также у тех больных псориатическим артритом и спондилоартритом, которые рефрактерны к лечению высокими дозами нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидами или базисными противовоспалительными препаратами, в том числе к метотрексату, сульфасалазину, циклоспорину (Salvarani C. et. al., 2003).

Показания к лечению инфликсимабом псориатического артрита (В.В.Бадокин, 2006):

- максимальная активность заболевания в течение 3 месяцев и более;
- неэффективность или непереносимость не менее двух базисных противовоспалительных препаратов;
- полиартритический, остеолитический и спондилоартритический варианты суставного синдрома;
- неэффективность локальной терапии глюкокортикостероидами активного артрита или энтезопатий;
- быстропрогрессирующее течение;
- острый передний увеит;
- рефрактерный к терапии кожный псориаз;
- генерализованный экссудативный, пустулезный или эритродермический псориаз;
- значительное нарушение функциональной способности суставов и позвоночника, обусловленное текущим воспалением.

Методика лечения псориатического артрита инфликсимабом

Лечение псориатического артрита инфликсимабом проводится аналогично лечению ревматоидного артрита. Препарат выпускается во флаконах, содержащих 100 мг инфликсимаба в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора. Вводится инфликсимаб внутривенно капельно в дозе 3 мг/кг массы тела со скоростью не более 2 мл в минуту, длительность инфузии около 2 часов.

Через 2 и 6 недель введение инфликсимаба повторяют в дозе 3 мг/кг массы тела. В последующем инфузии выполняют каждые 8 недель в той же дозе. Длительность лечения не менее 1 года. Лечение инфликсимабом сочетают с приемом метотрексата в дозе 7,5 мг в неделю.

В.В.Бадокин (2006) указывает, что при псориатическом артрите целесообразность сочетания инфликсимаба с метотрексатом остается спорной. На основании литературных данных складывается впечатление, что при псориатическом артрите инфликсимаб можно применять, в отличие от ревматоидного артрита, без сочетания с метотрексатом, в виде монотерапии. При ревматоидном артрите метотрексат добавляют к лечению инфликсимабом, чтобы ингибировать образование антител к инфликсимабу и таким образом предупредить возможную неэффективность инфликсимаба.

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) указывается, что при псориатическом артрите инфликсимаб применяют в сочетании с метотрексатом или в виде монотерапии (при непереносимости или при наличии противопоказаний к использованию метотрексата). Следует отметить, что противовоспалительный эффект у инфликсимаба при псориатическом артрите выше, чем при ревматоидном артрите.

Следует помнить о возможных серьезных побочных эффектах инфликсимаба и о противопоказаниях к нему (см. главу «Лечение ревматоидного артрита»). Лечение инфликсимабом следует проводить под тщательным лабораторным и клиническим мониторингом.

https://t.me/medknigi

Лечение псориатического артрита адалимумабом

Адалимумаб (хумира) – препарат, представляющий собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела IgG_1 к фактору некроза опухоли-α.

В отличие от инфликсимаба, этот препарат имеет значительно более выраженную аффинность к фактору некроза опухоли-α и обладает механизмом действия, аналогичным инфликсимабу.

Высокая эффективность адалимумаба при псориатическом артрите убедительно доказана в исследовании ADEPT (Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis – Mease P.J. и соавт., 2005).

В этом контролируемом рандомизированном исследовании участвовало 50 центров Северной Америки и Европы. Пациенты получали подкожно адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели в течение 24 недель. Обнаружен выраженный противовоспалительный эффект у большинства больных, причем действие препарата было значительно выражено уже через 2 недели. Заслуживает большого внимания и то обстоятельство, что под влиянием адалимумаба значительно уменьшалась выраженность кожного псориаза и тормозилось прогрессирование рентгенологических изменений в пораженных суставах.

В исследовании STEREO (Van der Bosch и соавт., 2008) изучали эффективность адалимумаба у больных псориатическим артритом, резистентным к одному или более базисным противовоспалительным препаратам или биологическим агентам – инфликсимабу или этанерцепту. Лечение проводилось в течение 12 недель. На 12 неделе терапии у 39% больных не было выявлено воспаленных суставов, у 24% не было псориатических высыпаний на коже. Результаты исследования позволили заключить, что у больных с длительно текущим псориатическим артритом, рефрактерным не только к базисным противовоспалительным препаратам, но и к биологическим агентам инфликсимабу и этанерцепту, кратковременная терапия адалимумабом может вызвать стойкую ремиссию со стороны основных проявлений болезни.

Эффективность адалимумаба подтверждена в многоцентровом проспективном исследовании Manger B. и соавт. (2008), в котором оценивали терапевтический эффект препарата у 921 больного с активным прогрессирующим псориатическим артритом. Длительность терапии составила 2 года. После 12 мес. лечения значительно уменьшились боли в суставах и количество воспаленных суставов, улучшилось течение самого псориаза кожи и ногтей. У 15% больных наступила полная клиническая ремиссия заболевания (отсутствие воспаленных суставов и высыпаний псориаза на коже).

В.В.Бадокин (2008) указывает на следующие *отличительные особенности адалимумаба*:

- диапазон его биологического действия значительно шире, а лечебный потенциал выше, чем у базисных противовоспалительных препаратов;
- быстрое наступление терапевтического эффекта, сопоставимого с аналогичным эффектом глюкокортикоидов;
- способность тормозить рентгенологическое прогрессирование псориатического артрита, причем независимо от выраженности клинического эффекта.

Показания для назначения адалимумаба при псориатическом артрите аналогичны показаниям для лечения инфликсимабом. Целесообразно также применение адалимумаба при раннем псориатическом артрите, что позволит предотвратить костную и хрящевую деструкцию и будет способствовать достижению стойкой и длительной клинико-рентгенологической ремиссии, а в ряде случаев – даже и выздоровлению больных. Препарат также показан при злокачественной форме псориатического артрита.

Методика лечения адалимумабом

Адалимумаб (хумира) – выпускается в растворе для инъекций в виде готового к употреблению шприца (в шприце 0,8 мл раствора с содержанием в нем 40 мг препарата). Адалимумаб применяется для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилоартрита, болезни Крона.

Для лечения псориатического артрита назначают подкожно по 40 мг 1 раз в 2 недели, при отсутствии эффекта через 12 недель следует пересмотреть лечение.

Лечение может проводиться в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными средствами, однако нарастание терапевтического эффекта комбинированной терапии пока остается недоказанным.

Побочные эффекты, которые могут возникать при лечении адалимумабом, в целом сходны с побочными явлениями, возникающими при лечении инфликсимабом:

- развитие инфекций, включая туберкулез, сепсис;

- реактивация вирусного гепатита В;
- тошнота, боли в животе;
- ухудшение течения сердечной недостаточности;
- лихорадка;
- головная боль;
- депрессия;
- волчаночно-подобный синдром;
- кожный зуд;
- анемия, лейкопения, тромбоцитопения, синдром панцитопении.

Противопоказаниями к лечению адалимумабом являются:

- гиперчувствительность;
- наличие инфекционных заболеваний;
- туберкулез;
- хронический вирусный гепатит;
- сердечная недостаточность;
- наличие в анамнезе злокачественных заболеваний;
- демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы;
- возраст моложе 18 лет;
- беременность и лактация.

Лечение псориатического артрита этанерцептом

Этанерцепт – димерный рекомбинантный растворимый рецептор к фактору некроза опухоли-α, соединенный с Fc-фрагментом человеческого IgG_1. Механизм действия препарата заключается в связывании со свободным ФНО-α и лимфотоксином-α, блокаде активации рецепторов к фактору некроза опухоли-α и блокировании эффектов фактора некроза опухоли-α и, следовательно, в подавлении иммуновоспалительных процессов при псориатическом артрите и ревматоидном артрите.

Эффективность этанерцепта у больных псориатическим артритом изучена в рандомизированном мультицентровом плацебоконтролируемом исследовании (Mease P. и соавт., 2004).

Лечили 205 больных псориатическим артритом этанерцептом, при этом половина из наблюдавшихся больных была рефрактерна к предшествующему лечению метотрексатом. Через 12 недель лечения положительный эффект по критериям PsARC, в том числе значительное уменьшение количества воспаленных и болезненных суставов, был получен у 72% больных.

Показания к лечению псориатического артрита этанерцептом те же, что к лечению инфликсимабом.

Методика применения этанерцепта при псориатическом артрите

Этанерцепт (энбрел) – выпускается в виде готовых для инъекций шприцов, содержащих по 25 и 50 мг препарата, а также в виде лиофилизированного порошка для инъекций во флаконах, содержащих 25 мг препарата.

Этанерцепт применяется для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита, тяжело прогрессирующего анкилозирующего спондилоартрита, ювенильного ревматоидного артрита у детей старше 4 лет.

При псориатическом артрите этанерцепт вводят подкожно по 25 мг 2 раза в неделю или по 50 мг 1 раз в неделю в течение 12 недель и более.

Возможные побочные эффекты этанерцепта аналогичны побочным эффектам адалимумаба (см. выше).

Появились сообщения об эффективности лечения псориатического артрита новым человеческим антителом к фактору некроза опухоли-α *голимумабом* (A.A.Hammadi, H.Badsha, 2010) – по 50 мг п/к каждые 4 недели.

В табл. 76.7 представлено использование основных групп лекарственных препаратов при различных клинических проявлениях псориатического артрита с уровнями доказательности рекомендаций (Soriano E., Mc Hugh N., 2006).

Экстракорпоральная терапия псориатического артрита

Экстракорпоральные методы лечения псориатического артрита (плазмаферез, гемосорбция) оказывают влияние на механизмы, участвующие в патогенезе заболевания, так как позволяют удалить аутоантитела и циркулирующие иммунные комплексы или уменьшить их содержание в крови, снизить уровень провоспалительных цитокинов, токсинов и продуктов клеточного распада. Экстракорпоральные методы лечения оказывают иммуномодулирующее влияние, что способствует улучшению течения псориатического артрита.

Основными показаниями к экстракорпоральным методам терапии, прежде всего плазмаферезу, являются:

- неуклонное прогрессирование псориатического артрита, сохранение высокой клинической и иммунологической активности, несмотря на проводимую терапию;
- неэффективность базисной противовоспалительной (болезнь-модифицирующей) терапии

https://t.me/medkniga

Таблица 76.7. Использование основных групп препаратов при различных проявлениях псориатического артрита

Клинические проявления	Методы лечения	Уровни доказательности рекомендаций
1. Периферический артрит	НПВП	Ib, A
	ВСГК	4, D
	МТ	Ib-3, B
	ЦсА	Ib-3, B
	СФС	Ib, A
	ЛФ	Ib, A
	Анти-ФНО-α	Ib, A
2. Псориаз кожи и ногтей	Стероидные мази, ПУВО-терапия, УВО-терапия	
	МТ	
	ЦсА	Ib, A
	ЛФ	Ib, A
	Анти-ФНО-α	Ib, A
		Ib, A
3. Псориатический спондилоартрит	НПВП	Ia, B
	ФТ	Ia, B
	Анти-ФНО-α	Ia, A
4. Дактилит	НПВП	IV, D
	ВСГК	IV, D
	Анти-ФНО-α	Ib, A
5. Энтезит	НПВП	IV, D
	ВСГК	IV, D
	Анти-ФНО-α	Ib, A

Условные обозначения: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ВСГК – внутрисуставные глюкокортикоиды; ФТ – физиотерапия; МТ – метотрексат; ЛФ – лефлуномид, СФС – сульфасалазин, анти-ФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли-α; ПУВО- терапия – фотохимиотерапия; УВО-терапия – фототерапия.
Источник: Soriano E., McHugh M., Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. – A Systematic Review. J. Rheumatology, 2006, 33, 1-7.
Категории доказательности и уровни рекомендаций, использованные в таблице:

Категории доказательности:

Ia – метаанализ рандомизированных контролируемых исследований;
Ib – рандомизированное контролируемое исследование;
IIa – контролируемое исследование без рандомизации;
IIb – квазиэкспериментальное исследование;
III – неэкспериментальные описательные исследования, такие как сравнение, корреляция или исследование «случай-контроль»;
IV – сообщения экспертных комитетов или мнение авторитетных специалистов, или сочетание указанных вариантов.

Уровни рекомендаций:

A – рекомендация основана на категории доказательности I;
B – рекомендация основана на категории доказательности II или экстраполирована из I категории;
C – рекомендация основана на категории доказательности III или экстраполирована из II категории;
D – рекомендация основана на категории доказательности IV или экстраполирована из III категории.

(как монотерапии, так и комбинированной);
- злокачественная форма псориатического артрита с системными проявлениями;
- поливалентная аллергия, сопутствующая псориатическому артриту и способствующая его обострениям, мешающая проведению рациональной фармакотерапии.

Сеансы плазмафереза проводят 1 раз в 3 дня, курс лечения состоит из 3-4 процедур, объем эксфузии плазмы с соответствующей заменой свежезамороженной плазмы колеблется от 600 до 1000 мл и зависит от стабильности гемодинамики и выраженности клинико-лабораторной картины заболевания.

https://t.me/medknigi

Экстракорпоральная терапия значительно повышает эффективность проводимых лечебных мероприятий, способствует наступлению ремиссии псориатического артрита и увеличению ее продолжительности.

По мнению В.И.Мазурова (2008), плазмаферез можно сочетать с ультрафиолетовым или лазерным облучением крови, что усиливает иммуномодулирующий эффект плазмафереза.

Физиотерапевтическое лечение

Физиотерапевтическое лечение псориатического артрита не является ведущим методом, но играет большую роль в сохранении функции суставов, купировании боли и воспаления в пораженных суставах.

Наиболее распространенными и хорошо переносимыми физиопроцедурами являются магнитотерапия и транскутанная лазеротерапия. Эти процедуры помогают купированию боли и воспалительных явлений в пораженных суставах.

Можно вначале провести 7-8 процедур магнитотерапии, затем при недостаточном уменьшении болевого синдрома провести столько же сеансов лазерной терапии. Многие физиотерапевты при выраженном болевом суставном синдроме предпочитают начинать лечение с лазерной терапии.

Хорошим противовоспалительным эффектом обладают электро- и фонофорез 50% раствора димексида, гидрокортизона на пораженный сустав.

Многие исследователи считают, что определенное положительное воздействие не только на пораженную псориазом кожу, но и на суставы оказывает ПУВА-терапия – фотохимиотерапия, являющаяся вариантом искусственной фототерапии. Суть ПУВА-терапии заключается в том, что пациент вначале принимает фотосенсибилизирующий препарат, псорален, затем через 2 часа в специальной ПУВА-кабине проводится ультрафиолетовое облучение (длина волны от 320 до 400 нм). Сеансы фотохимиотерапии выполняются 1 раз в 3 дня с постепенным увеличением дозы ультрафиолетового облучения. Курс лечения может составить 15-20 процедур. ПУВА-терапия предназначена прежде всего для улучшения состояния пораженной псориазом кожи. Согласно данным Zarebska Z. (1994), под влиянием этого метода лечения уменьшается клеточная пролиферация и активность Т-лимфоцитов, что в последующем уменьшает ороговение кожи и выраженность очагов псориаза. Предполагается, что при этом осуществляется положительное воздействие на воспаленные суставы. Однако следует отметить, что четкого представления о терапевтическом влиянии ПУВА-лечения на суставы при псориатическом артрите пока еще нет. Существуют модификации ПУВА-терапии. Вместо приема внутрь предложено использовать псорален в растворе для ванны в концентрации 4,6 мг/л (33 мл 8-метоксипсоралена разводят в 80 л воды); продолжительность ванны – 15 минут. Ультрафиолетовое облучение кожи проводится через 20 минут после принятия ванны. Лечение ваннами с последующим ультрафиолетовым облучением кожи производится 3 раза в неделю, курс лечения 21 сеанс.

Выраженное положительное воздействие на течение псориаза и псориатического артрита оказывает лечение в санаториях и лечебницах Мертвого моря с использованием его природных факторов: морской воды с определенным солевым составом; грязевых аппликаций, инсоляции.

Ю.Э.Русак (1997) описывает методику лечения, при которой создаются искусственные условия, близкие к Мертвому морю. Методика включает применение селективной фототерапии (длинноволновое и средневолновое ультрафиолетовое излучение 280-400 нм), прием солевой ванны в течение 15-20 минут (из расчета 3 кг поваренной соли на 80 л воды) с последующей обработкой очагов псориаза дитранолом (антралином).

Следует подчеркнуть, что физиотерапевтическое лечение псориатического артрита следует проводить после купирования высокой воспалительной активности, в неактивной фазе или при минимальной активности воспалительного процесса.

Лечебная физкультура и массаж

Лечебная физкультура должна быть обязательным компонентом лечебных мероприятий при псориатическом артрите, так как улучшает функциональное состояние суставов, предупреждает атрофию мышц и развитие контрактур. Лечебная физкультура должна начинаться сразу же, как только начнет снижаться активность воспалительного процесса. Лечебная физкультура проводится в режиме постепенного увеличения объема и нагрузки на суставы с учетом функциональных возможностей больного. Вначале выполняется изометрическое напряжение и расслабление мышц самим больным, а пассивные движения в суставах совершает врач или инструктор по лечебной физкультуре. В дальнейшем постепенно начинают выполнять активные движения в суставах.

В программу комплексной терапии псориатического артрита включается обязательно массаж прилежащих к пораженным суставам мышц. Целесообразен также общий массаж. Разумеется, во

https://t.me/medknigi

время массажа следует избегать воздействия на пораженные псориазом участки кожи.

Хирургическое лечение

Целью ортопедического лечения псориатического артрита является сохранение, улучшение, а в некоторых случаях – даже восстановление функции пораженных суставов. Многими до сих пор предлагается в начальных стадиях псориатического артрита выполнять синовэктомию для купирования упорно протекающего воспалительного процесса в наиболее значимых в функциональном плане суставах. Удаление патологически измененной синовиальной оболочки может оборвать местный иммуновоспалительный процесс, а развивающаяся новая регенерированная синовиальная оболочка обеспечивает защитную функцию пораженного сустава. Однако операция синовэктомии эффективна далеко не во всех случаях заболевания. Наиболее эффективна она при моноартрите. Кроме того, псориатический артрит рассматривается как системное иммуновоспалительное заболевание и, следовательно, синовэктомия, выполненная в 1-2 суставах, вряд ли сможет купировать системный иммуновоспалительный процесс.

При тяжелых деструктивных изменениях сустава при псориатическом артрите может обсуждаться артропластика – создание нового сустава на основе разрушенного с использованием биологических и аллопластических материалов или эндопротезирование сустава. При абсолютной бесперспективности хирургического лечения значительно пораженного деструктивным процессом сустава выполняется артродез – искусственное закрытие сустава в физиологически выгодной позиции.

Противопоказания к хирургическому ортопедическому лечению:

- высокая активность воспалительного процесса;
- непрерывно рецидивирующее течение с частыми выраженными обострениями;
- сопутствующие гнойные инфекции.

Лечение псориаза кожи

Лечение псориаза кожи является обязательным компонентом лечебной программы и должно проводиться квалифицированным дерматологом параллельно с лечением псориатического артрита. Успешное лечение псориатического поражения кожи и ногтей способствует улучшению психологического состояния больных, качества жизни и в ряде случаев положительно влияет на течение непосредственно псориатического артрита.

Подробно лечение псориаза описано в соответствующих руководствах по дерматологии.

Здесь же отметим, что течение псориаза значительно улучшается и кожные проявления уменьшаются при применении описанных выше болезнь-модифицирующих препаратов (метотрексат, циклоспорин) и ингибиторов фактора некроза опухоли-α.

В ряде случаев эффективна **местная терапия**. К средствам местной терапии относятся:

- *глюкокортикоиды для наружного применения* (чаще в комбинации с салициловой кислотой) – дипросалик – бетамезон + салициловая кислота в виде мази; элоком-С – мометазон + салициловая кислота в виде мази; лоринден А – флуметазон + салициловая кислота в виде мази;
- *препараты витамина D* – кальципотриол и кальцитриол: дайвонекс (кальципотриол в виде мази, крема); псоркутан (кальципотриол в виде мази и крема); силкис (кальцитриол в виде мази);
- комбинированный препарат кальципотриола и бетаметазона – *дайвобет.*

В тяжелых случаях распространенного псориаза рекомендуют **системное лечение ретиноидами**. Используется *ацитретин* (неотигазон) в капсулах по 10 и 25 мг. Препарат является производным ретиноевой кислоты, нормализует процессы обновления, дифференцировки и ороговения клеток кожи. Назначается при псориазе в комбинации с местными средствами и ультрафиолетовым облучением. Терапевтический эффект развивается обычно через 2-3 недели и достигает максимума после 4-8 недель лечения. Его назначают внутрь по 25-30 мг 1 раз в день в течение 2-4 недель, затем по 25-50 мг 1 раз в день в течение 6-8 недель.

Возможные побочные эффекты: сухость кожи, трещины в углах рта, фотосенсибилизация, гингивит, головные боли, тошнота, нарушение сумеречного зрения, дислипидемия (увеличение в крови уровня холестерина, триглицеридов), нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз в крови). Противопоказания: нарушение функции печени, почек.

Международные рекомендации по лечению псориатического артрита

Рекомендации Британского общества ревматологов

В 2005 г. Британское общество ревматологов опубликовало руководство по лечению псориа-

тического артрита препаратами, блокирующими фактор некроза опухоли (S.Kyle и соавт., Guideline for anti-TNF-α therapy in psoriatic arthritis. Rheumatology 2005; 44: 390-397).

Приводим алгоритм лечения псориатического артрита препаратами, блокирующими фактор некроза опухоли (**рис. 76.1**), который, по сути, отражает основные положения этого руководства.

В алгоритме использованы следующие уровни доказательств:

- уровень А — метаанализ рандомизированных контролируемых исследований или контролируемое рандомизированное исследование;
- уровень В — контролируемое исследование или квазиэкспериментальное исследование;
- уровень С — сообщение комитета экспертов.

Рекомендации EULAR

В 2010 г. опубликованы рекомендации EULAR (Европейской антиревматической лиги) по ведению больных псориатическим артритом. Считаем необходимым привести основные положения новых рекомендаций EULAR по ведению больных псориатическим артритом:

- нестероидные противовоспалительные препараты могут быть использованы как препараты первой линии для лечения скелетно-мышечных проявлений у больных псориатическим артритом с вовлечением суставов;
- болезнь-модифицирующие антиревматические противовоспалительные препараты (БМПП), такие как метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид должны быть назначены для лечения ранних стадий псориатического артрита и больным с активной формой заболевания и манифестацией структурных повреждений и воспаления суставов;
- при активном псориатическом артрите и клинически выраженном псориазе следует обсудить вопрос о применении таких болезнь-модифицирующих противовоспалительных препаратов, как метотрексат, которые улучшают течение псориаза;
- пациенты с активным псориатическим артритом, которые не дают адекватного ответа на лечение по меньшей мере одним системным болезнь-модифицирующим препаратом, должны лечиться ингибитором фактора некроза опухоли-α;
- ингибиторы фактора некроза опухоли-α должны рассматриваться как препараты первой линии для лечения пациентов с активными энтезитами и/или дактилитом, преимущественным спондилоартритом при неэффективности НПВП или локальных кортикостероидов, а также для лечения пациентов с очень активным псориатическим артритом, которые безуспешно лечатся болезнь-модифицирующими противовоспалительными препаратами, особенно при наличии припухлости, структурных повреждений, воспалительных проявлений и/или клинически выраженных экстраартикулярных проявлений и особенно обширных поражений кожи;
- отсутствие эффекта от лечения первым ингибитором фактора некроза опухоли-α является основанием для замены его другим антагонистом фактора некроза опухоли-α;
- во время длительной терапии необходимо обращать внимание на безопасность лечения, а также лечение сопутствующих заболеваний.

Рекомендации Американской коллегии ревматологов

Большой интерес для практического врача представляют рекомендации Американской коллегии ревматологов «Ведение больных псориатическим артритом» (2009), основные положения которых сводятся к следующему:

- для лечения псориатического артрита применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов, болезнь-модифицирующие противовоспалительные (антиревматические) препараты (БМПП) и ингибиторы фактора некроза опухоли-α (ФНО-α);
- для лечения псориаза системные глюкокортикостероиды обычно не рекомендуются, так как могут вызвать постстероидное обострение псориаза и другие побочные эффекты. Их прием может рассматриваться только при специфических обстоятельствах и не на длительное время;
- для лечения псориатического артрита не рекомендуются соли золота, хлорохин. гидроксихлорохин;
- несмотря на то, что болезнь-модифицирующие препараты теоретически могут сохранить целостность и функцию суставов, потому что предупреждают или уменьшают их повреждение, этот эффект не продемонстрировал при псориатическом артрите ни один из препаратов;
- факторы, влияющие на выбор болезнь-модифицирующего препарата, у каждого пациента индивидуальны и включают его от-

https://t.me/medknigi

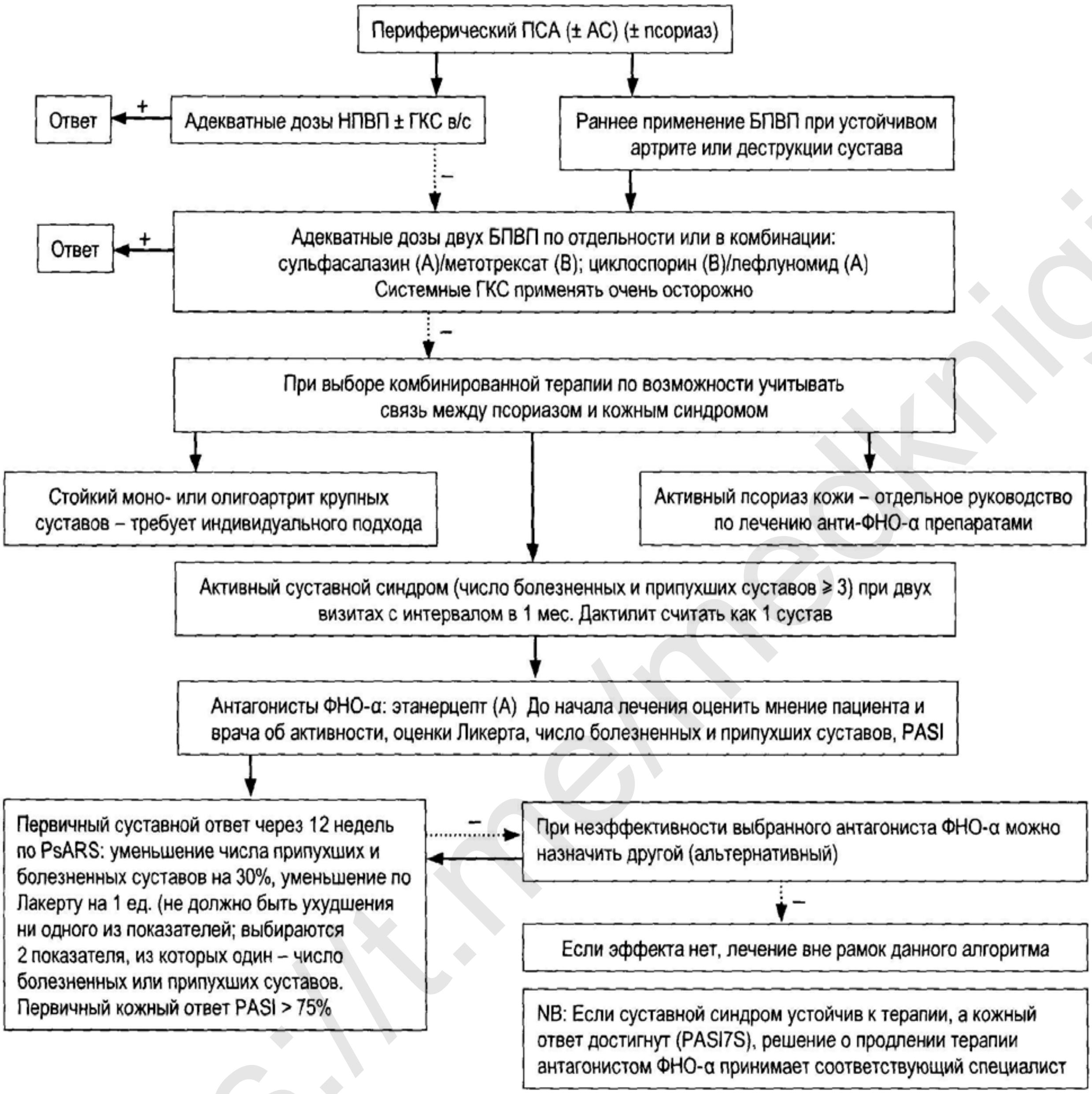


Рис. 76.1. Алгоритм лечения псориатического артрита. *Примечания:* (+/–) – наличие/отсутствие эффекта, ПСА – псориатический артрит; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГКС в/с – глюкокортикостероиды, вводимые внутрисуставно; БПВП – базисные противовоспалительные (болезнь-модифицирующие) препараты; PsARS – Psoriatic Arthritis Response Criteria – критерии ответа псориатического артрита на проводимое лечение – индекс, который является комбинированным показателем и включает глобальную оценку псориатического артрита по мнению пациента и врача, счет болезненных и припухших суставов; PASI – Psorias Area and Severity Index – индекс распространенности и тяжести псориаза; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α.

носительную эффективность, комплаентность (удобство применения), условия и стоимость мониторирования, включая визиты в клинику и стоимость лабораторных исследований, стоимость препарата, время наступления эффекта, частоту и выраженность возможных серьезных побочных эффектов;

- имеются четкие доказательства в пользу применения следующих болезнь-модифицирующих препаратов в качестве препаратов первой линии: сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид, циклоспорин;
- если начата терапия болезнь-модифицирующими препаратами, необходима консультация ревматолога;
- делать заключение об отсутствии эффекта болезнь-модифицирующего противовоспалительного препарата можно только при

https://t.me/medknigi

Таблица 76.8. Рекомендации GRAPPA по лечению псориатического артрита (2009)

Форма заболевания	Рекомендуемое лечение (УД)	Комментарии
Периферический артрит		
Легкая форма	НПВП (A)	Для контроля суставных, но не кожных симптомов
Все формы	Внутрисуставное введение ГКС	Можно применять при постоянном воспалении сустава, избегать введения через пораженную кожу. Повторные введения в сустав - с осторожностью
Форма средней тяжести или тяжелая	БПВС: Сульфасалазин (A) Лефлуномид (A) Метотрексат (B) Циклоспорин (B)	Для всех пациентов с тяжелой или среднетяжелой формой периферического артрита. При легкой форме - в случае неэффективности НПВП и внутрисуставных инъекций ГКС
Форма средней тяжести или тяжелая	Ингибиторы ФНО (A)	Показаны при неэффективности хотя бы одного БПВС. Три доступных ингибитора ФНО (этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб) одинаково эффективны для лечения периферического артрита и замедления рентгенологического прогрессирования. Пациентам с плохим прогнозом назначать ингибиторы ФНО даже при наличии эффекта стандартных БПВП
Поражение позвоночника		
Легкое или средней тяжести	НПВП (A) Физиотерапия (A) Обучение пациентов, аналгезия и введение ГКС в крестцово-подвздошные сочленения (A)	
Средней тяжести или тяжелое	Ингибиторы ФНО (A)	При неэффективности приведенного выше лечения. Инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб оказались эффективными при АС, специалисты ожидают аналогичного эффекта при псориатическом поражении позвоночника
Энтезиты		
Легкая форма	НПВП, физиотерапия, ГКС (D)	
Форма средней тяжести	БПВП (D)	
Тяжелая форма	Ингибиторы ФНО (A)	Доказана эффективность инфликсимаба и этанерцепта (при спондилоартропатиях)
Дактилиты		
Все формы	НПВП (D)	Обычно назначаются первыми
Все формы	Глюкокортикоиды	Многие специалисты быстро назначают ГКС парентерально
Резистентные формы	БПВП	При почти всегда отмечающейся высокой активности заболевания
Все формы	Инфликсимаб	Имеются доказательства

https://t.me/medknigi

Таблица 76.9. Степени тяжести псориатического артрита (Международная группа по изучению псориаза и псориатического артрита, 2009)

Проявления	Легкая форма	Форма средней тяжести	Тяжелая форма
Периферический артрит	Припухлость или болезненность менее 5 суставов	Припухлость или болезненность 5 и более суставов	Припухлость или болезненность 5 и более суставов
	Нет повреждений на рентгенограмме	Повреждения на рентгенограмме	Тяжелые повреждения на рентгенограмме
	Функция суставов не нарушена	Функция суставов нарушена умеренно	Тяжелые нарушения функции суставов
	Качество жизни снижено минимально	Качество жизни снижено умеренно	Тяжелое нарушение качества жизни
Поражение позвоночника	Незначительная боль, функция не нарушена	Утрата функции или индекс BASDAI > 4	Отсутствие эффекта от лечения
Энтезиты	Вовлечены 1-2 энтеза, функция не утрачена	Вовлечены > 2 энтезов или утрата функции	Утрата функции или вовлечение > 2 энтезов с отсутствием эффекта от лечения
Дактилит	Боль отсутствует или слабо выражена, функция нормальная	Эрозивное поражение или утрата функции	Отсутствие эффекта от лечения

условии, что применялся препарат один или в комбинации в адекватном терапевтическом трайле, лечение длилось не менее 3 месяцев, из которых в течение 2 месяцев он применялся в стандартной целевой дозе (за исключением достоверной непереносимости или токсичности, что не позволило применить целевую дозу);

- делать заключение о непереносимости или токсичности базисного противовоспалительного препарата можно, если лечение в связи с непереносимостью или токсичностью препарата прекращено за 2 месяца до или через 2 месяца спустя после достижения терапевтической дозы;
- нет специфических доказательств необходимости комбинированной терапии; вместе с тем у тех пациентов, у которых лечение одним препаратом не дало эффекта, или у которых развивается прогрессирование поражения суставов, несмотря на лечение, можно применить комбинацию 2 или более препаратов;
- антагонисты фактора некроза опухоли-α должны применяться у пациентов, которые не дают положительного ответа на лечение по меньшей мере одним базисным противовоспалительным препаратом или если отсутствие эффекта от лечения базисным противовоспалительным препаратом сочетается с плохим прогнозом.

Рекомендации Международной группы по изучению псориаза и псориатического артрита

В 2009 г. Международная группа по изучению псориаза и псориатического артрита опубликовала рекомендации по лечению псориатического артрита с учетом степени его тяжести (**табл. 76.8, табл. 76.9**).

В заключение главы приводим *принципы дифференцированной терапии псориатического артрита* с использованием основных методов лечения согласно российскому национальному руководству «Ревматология» (2008) с дополнениями.

Как указано в руководстве, последовательность назначения основных групп препаратов следующая:

1. Псориатический артрит:
- НПВП;
- БПВП;
- внутрисуставное введение глюкокортикостероидов;
- ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб).

2. Псориаз кожи и ногтей:
- стероидные мази;
- мази с кальципотриолом;
- ПУВА-терапия;
- системное применение метотрексата;

https://t.me/medknigi

- системное применение циклоспорина;
- ингибитор ФНО-α (инфликсимаб);
- плазмаферез (при тяжелом распространенном течении).

3. Псориатический спондилоартрит:

- НПВП;
- глюкокортикостероиды в крестцово-подвздошные сочленения;
- пульс-терапия глюкокортикостероидами (1000 мг солу-медрола, т.е. метилпреднизолона в 300 мл изотонического раствора внутривенно капельно 1 раз в день 3 дня);
- ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб).

4. Дактилит:

- НПВП;
- внутрисуставное или периартикулярное введение глюкокортикостероидов;
- ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб)

5. Энтезиты:

- НПВП;
- периартикулярное введение глюкокортикостероидов;
- ингибиторы фактора некроза опухоли-α (инфликсимаб).

6. Злокачественная форма с системными проявлениями:

- БПВП (метотрексат, лефлуномид, циклоспорин с учетом противопоказаний и побочных эффектов);
- системная глюкокортикостероидная терапия;
- плазмаферез;
- ингибиторы фактора некроза опухоли-α.

https://t.me/medknigi

77 Лечение синдрома Стилла у взрослых

Синдром (болезнь) Стилла у взрослых — мультисистемное воспалительное заболевание неизвестной этиологии и с неуточненным патогенезом, характеризующееся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, кожной сыпью, артритами (артралгиями), миалгиями, иногда поражением внутренних органов, серонегативностью по ревматоидному фактору.

Синдром Стилла во многом напоминает описанный этим автором системный вариант ювенильного ревматоидного артрита. Синдром Стилла у взрослых впервые описал Bywaters E. в 1971 году.

Нозологическая самостоятельность синдрома Стилла у взрослых окончательно до сих пор не определена. В МКБ-10 болезнь Стилла отнесена к серонегативному ревматоидному артриту и включена в рубрику М 06.1.

М 06.0 — Серонегативный ревматоидный артрит.
М 06.1 — Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых.

В классификации ревматоидного артрита ассоциации ревматологов России 2007 г. болезнь Стилла у взрослых отнесена к особым клиническим формам ревматоидного артрита наряду с синдромом Фелти.

Такой же точки зрения придерживаются Н. Ф. Сорока и В. Е. Ягур, которые в руководстве для врачей «Клиническое исследование суставов при ревматических заболеваниях» (2006) приводят следующее определение заболевания: «Болезнь (синдром) Стилла у взрослых — это вариант серонегативного ревматоидного артрита, соответствующий по диагностическим критериям синдрому Стилла у детей, но возникающий после 16 лет, в 95% случаев в возрасте от 16 до 35 лет».

Наряду с этим достаточно широко распространено мнение о нозологической самостоятельности болезни Стилла, которую нужно дифференцировать с ревматоидным артритом (Fautrel В., 2004; *Efthimiou Р. и соавт., 2005 и др.*).

Точных данных о распространенности болезни Стилла у взрослых нет. Предположительно 0,5—9% больных с диагнозом «лихорадка неясного генеза» могут иметь болезнь Стилла у взрослых. В Японии распространенность заболевания колеблется от 7,3 до 14,7 случаев на 1 миллион населения, а новые случаи болезни регистрируются с частотой 2—3 случая на 1 млн. жителей в год, во Франции — 1—2 новых случая на 1 млн. жителей в год (Fautrel В., 2004).

Болеют болезнью Стилла преимущественно молодые люди от 18 до 35 лет. Однако описаны единичные и очень трудные для диагностики случаи начала заболевания в возрасте 70 лет и старше (Uson J. и соавт., 1993).

Половых различий не существует, мужчины и женщины болеют одинаково часто.

Этиология болезни Стилла у взрослых неизвестна. Обсуждается роль обнаруженных в нескольких случаях вирусов краснухи, герпеса, цитомегаловируса, вируса парагриппа, иерсиний, микоплазмы, пневмонии. В таких ситуациях всегда требуется тщательный анализ клинических и лабораторных данных и дифференциальная диагностика с реактивными артритами. Окончательно роль инфекции как причины болезни Стилла у взрослых не доказана.

Генетические аспекты заболевания не уточнены, однако имеются указания на более частую встречаемость у больных антигена HLA В35.

Патогенез болезни Стилла у взрослых детально не изучен. Предполагается, что в основе болезни лежит иммуновоспалительный процесс, в частности, развитие не некротизирующего иммунокомплексного васкулита. Ключевую роль в иммуновоспалительном процессе играет ИЛ-18, индуцирующий ИЛ-8, ФНО-α и поражение печени.

Основные клинические проявления

Начало заболевания. Чаще всего болезнь Стилла у взрослых начинается с фарингита (боли в горле при глотании, ощущение першения, царапанья в горле) и общих симптомов (общая слабость, потеря аппетита, тошнота, миалгии, артралгии, быстрое снижение массы тела).

Лихорадка — важнейший клинический синдром. Чаще всего она появляется через 2—3 недели после фарингита.

Более 99% больных имеют лихорадку более 39°С, причем у 2/3 больных возможно повышение до 40°С. Особенности лихорадки при болезни Стилла у взрослых:

- максимальная выраженность лихорадки наблюдается в самом начале заболевания и у более молодых пациентов. Невысокая и атипичная

лихорадка чаще бывает в возрастных группах старше 35 лет;
- характерны однократные или двукратные ежедневные подъемы температуры тела (обычно максимальные цифры в вечернее время и нормализация утром, реже — два пика повышения температуры тела в течение суток); у 20% больных температура тела к норме не возвращается;
- пароксизму лихорадки предшествует потрясающий озноб;
- снижение температуры тела сопровождается обильным потоотделением;
- у каждого больного лихорадка появляется в одно и то же время постоянно до начала противовоспалительной терапии.

Кожная сыпь. Почти у 92% всех больных наблюдаются кожные изменения, но специфическая кожная сыпь Стилла встречается в 80–86% случаев.

Особенности классической кожной сыпи Стилла:
- имеет макулярный или макулопапулезный (пятнисто-папулезный) характер, иногда со свободным центром;
- сыпь «цвета лосося, семги» (реже эритематозная);
- сыпь появляется на высоте фебрильной атаки и может существовать всего лишь несколько часов;
- места расположения сыпи — чаще на разгибательной поверхности суставов конечностей, на туловище, шее, реже — на лице;
- у 1/3 больных сыпь возвышается над поверхностью кожи;
- характерен феномен Koebner — сыпь легко возникает при надавливании или травматизации кожи.

В редких случаях появление сыпи сопровождается кожным зудом. Характерным проявлением считается выраженный дерматографизм в виде кожного уртикарного ответа на локальную стимуляцию. При длительности болезни больше 10 лет типичная кожная сыпь наблюдается не часто.

Возможны атипичные кожные изменения в виде алопеции, феномена Рейно, петехий, узловатой эритемы.

Суставной синдром. Артралгии и миалгии являются очень частыми проявлениями болезни Стилла у взрослых и могут появиться уже в начале заболевания.

Артриты, как правило, несимметричные, в виде олигоартрита, развиваются одновременно с лихорадкой и сыпью или вскоре после этого. Воспалительный процесс локализуется в крупных и мелких суставах и выражается в болях и припухлости кожи в области суставов, ограничением в них движений.

Поражаются следующие суставы (в порядке убывания частоты поражения): коленные, лучезапястные, голеностопные, локтевые, плечевые, проксимальные межфаланговые, дистальные межфаланговые, плюснефаланговые суставы и суставы шейного отдела позвоночника. Поражение крестцово-подвздошных сочленений наблюдается редко и не характерно.

По мере хронизации заболевания в клинической картине на первый план выходит поражение лучезапястных суставов.

Для болезни Стилла взрослых характерна ассоциация с костными запястными и пястно-запястными анкилозами. Они регистрируются у 1/2 больных при системном варианте начала заболевания. Полный анкилоз в области запястий безболезнен. Анкилозы развиваются также в области стоп и шейного отдела позвоночника (при хронизации процесса).

Поражение мышечной системы. Генерализованные миалгии наблюдаются у большинства больных уже в начале заболевания. Однако тяжелые миопатии и миозиты не характерны для болезни Стилла взрослых и бывают очень редко.

Поражение ретикулоэндотелиальной системы. Лимфаденопатия наблюдается у 60–65% больных, но не является доминирующим признаком в клинической картине болезни. Хорошо пальпируются мягкие лимфатические узлы в области шеи, подмышечные, паховые, а с помощью УЗИ можно обнаружить увеличение мезентериальных и парааортальных лимфоузлов. Плотная (твердая) консистенция лимфоузлов или локальное, одностороннее их увеличение требуют исключения злокачественных новообразований или инфекционных воспалительных процессов. С дифференциально-диагностической целью в таких ситуациях, особенно у лиц старше 50 лет и для исключения лимфопролиферативных заболеваний, проводится биопсия лимфатических узлов.

Увеличение селезенки определяется у 40–45% больных.

Поражение других органов. Приблизительно у 40% больных определяется увеличение печени, у 70% больных — повышенные уровни сывороточных аминотрансфераз, нередко — гипоальбуминемия, что свидетельствует о нарушении функциональной способности печени. В печеночных биоптатах имели место перипортальная мононуклеарная/лимфоцитарная инфильтрация и гиперплазия клеток Купфера.

https://t.me/medknigi

Приблизительно у 30–40% больных наблюдаются перикардит и плеврит (обычно с двусторонним плевральным выпотом). Течение плеврита обычно нетяжелое, а перикардит может сопровождаться накоплением большого количества жидкости в перикарде и тяжелым клиническим течением, вплоть до тампонады сердца. Очень редко бывает миокардит.

У 20–30% больных диагностируется пневмонит, проявляющийся кашлем, тяжелой одышкой, обильной крепитацией и мелкопузырчатыми хрипами над большей частью легких, альвеолярной и интерстициальной инфильтрацией в обоих легких по данным рентгенографии. Характерным признаком пневмонита является неэффективность антибактериальной терапии и быстрое наступление терапевтического эффекта от глюкокортикостероидов. В редких случаях описывали респираторный дистресс-синдром.

Лабораторные данные

Общий анализ крови:

- лейкоцитоз, в большинстве случаев в пределах $15{,}0-30{,}0\times10^9$/л с выраженным преобладанием количества нейтрофилов;
- тромбоцитоз (количество тромбоцитов больше 400×10^9/л);
- значительное увеличение СОЭ (более чем у 90% больных увеличение СОЭ достигает 50 мм/час и даже больше);
- анемия (не всегда).

Биохимический анализ крови:

- значительное увеличение содержания ферритина в сыворотке крови (иногда даже > 10 000 мг/дл) при одновременном снижении уровня гликолизированного ферритина (< 20%). Повышение уровня ферритина обусловлено усиленным синтезом его гепатоцитами под влиянием провоспалительного цитокина ИЛ-6;
- *снижение альбумина в сыворотке крови ниже* 3,5 мг/дл (< 35 г/л);
- повышение уровня аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз;
- гипергаммаглобулинемия (у 50% больных); высокие уровни С-реактивного белка;
- увеличение сывороточного амилоида А, α-ацидгликопротеина, α-антихимотрипсина.

Иммунологический анализ крови:

- возможно увеличение циркулирующих иммунных комплексов (признак непостоянный);
- дефицит IgA (признак непостоянный);
- увеличение титров антистрептолизина О (не всегда);
- отсутствие в крови ревматоидного фактора;
- отсутствие антинуклеарных антител или очень низкие их титры.

Рентгенография суставов

Рентгенограмма суставов в начале заболевания обычно нормальная, иногда выявляется околосуставная остеопения. При развившемся хроническом артрите — анкилоз лучезапястных и запястно-пястных суставов. Иногда такие же изменения выявляются в суставах плюсны. Необычным и редким рентгенографическим проявлением заболевания может быть анкилоз интерапофизеальных суставов шейного отдела позвоночника и дистальных межфаланговых суставов с формированием узелков Гебердена.

В редких случаях при быстром прогрессирующем поражении тазобедренных и коленных суставов может наблюдаться эрозивно-деструктивный процесс.

Диагностические критерии

Диагностические критерии болезни Стилла взрослых разработаны различными авторами, и все они применяются в клинической практике.

Диагностические критерии M. Yamaguchi и соавт. (1992)

Большие критерии:

1. Лихорадка ⩾ 39°C в течение 1 недели и более.
2. Артралгии в течение 2 недель и более.
3. Типичная кожная сыпь Стилла.
4. Лейкоцитоз ⩾ 10 000 в 1 мм³ и нейтрофилез ⩾ 80%.

Малые критерии:

1. Боли в горле (воспаление горла).
2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия.
3. *Лабораторные признаки дисфункции печени.*
4. Отсутствие в сыворотке крови ревматоидного фактора и антинуклеарных антител.

Диагноз болезни Стилла у взрослых устанавливается при:

- наличии 5 критериев (2 из них должны быть большими);
- исключении инфекций (особенно сепсиса, инфекционного мононуклеоза), злокачественных опухолей (особенно лимфом) и других ревматических болезней (особенно узелкового периартериита и ревматоидного).

Чувствительность критериев — 96,2%, специфичность — 92,1%.

https://t.me/medknigi

Диагностические критерии Fautrell B. и соавт. (2002)

Большие критерии:
1. Высокая лихорадка ⩾ 39°С.
2. Артралгия.
3. Транзиторная эритема.
4. Фарингит.
5. Количество полиморфнонуклеарных клеток в лейкоцитарной формуле ⩾ 80%.
6. Гликозилированный ферритин ⩽ 20%.

Малые критерии:
1. Макулопапулезная сыпь.
2. Лейкоцитоз ⩾ 10 000 в 1 мм³.

Диагноз болезни Стилла у взрослых ставится при:
- наличии 4 и более больших критериев, или
- наличии 3 больших и 2 малых критериев.

Диагностические критерии J. J. Gush и соавт. (1987)

Большие критерии (каждый 2 балла):
1. Ежедневная лихорадка > 39°С.
2. Сыпь Стилла.
3. Лейкоцитоз > 12 000 в 1 мм³ + СОЭ > 40 мм/ч.
4. Отсутствие в сыворотке крови ревматоидного фактора и антинуклеарных антител.
5. Запястный анкилоз.

Малые критерии (каждый 1 балл):
1. Начало в возрасте до 35 лет.
2. Артрит.
3. Продром с воспаленным горлом.
4. Вовлечение ретикулоэндотелиальной системы или подъем в сыворотке крови уровня печеночных ферментов.
5. Полисерозит.
6. Шейный или тарзальный анкилоз.

Диагноз болезни Стилла взрослых:
- определенный: более 10 баллов при 6 месяцах наблюдения;
- вероятный: более 10 баллов при 6 неделях наблюдения.

Специфичность диагностических критериев — 92%, чувствительность — 80%.

Диагностические критерии J. A. Goldman и соавт. (1980)

1. Высокие пики лихорадки.
2. Полиартрит.
3. Лейкоцитоз > 10×10⁹/л.
4. Отрицательный ревматоидный фактор.
5. Один из следующих:
 - лимфаденопатия,
 - спленомегалия,
 - серозиты,
 - быстропроходящая сыпь.
6. Отсутствие других причин.

Течение заболевания, клинические варианты

Fautrell B. (2004) выделяет в клиническом течении заболевания две основные формы: течение в виде отдельных эпизодов и хроническое течение заболевания.

Течение в виде отдельных эпизодов бывает различным: у одних больных это единичный эпизод заболевания с постепенным регрессом симптомов в течение нескольких недель или месяцев под влиянием лечения, у других — могут появляться новые эпизоды болезни после нескольких лет без всяких симптомов.

Хроническое течение заболевания наблюдается у отдельных пациентов и характеризуется частыми приступами (обострениями), возникающими через различные интервалы времени (недели или месяцы) и требующими лечения.

Хроническое течение подразделяется на 2 основные формы:
- системные формы с выраженной лихорадкой у большинства больных;
- суставные формы с преимущественным вовлечением суставов (наблюдаются у 1/3 больных) с выраженным поражением хрящей и деструкцией пораженных суставов при отсутствии лечения.

Gush J. и соавт. (1987), Kraetsch H. и соавт. (1997), Pouchot J. и соавт. (1991) предлагают выделять следующие варианты течения болезни Стилла взрослых.

1. Циклический системный вариант.

При этом варианте преобладают системные поражения, а поражение суставов выражено умеренно, протекает параллельно системным проявлениям. Этот вариант подразделяется на:

а) моноциклический (самоограничивающийся) системный вариант — характеризуется единственным приступом болезни с системными проявлениями (длительность приступа различна) с последующей клинико-лабораторной ремиссией;

б) полициклический системный вариант — наблюдаются два и более эпизодов болезни с системными проявлениями (обычно с полной ремиссией между эпизодами), про-

должительность интервалов между обострениями различна, но не менее 2 месяцев.

2. *Хронический суставной вариант.*

В клинической картине доминирует в разной степени выраженное поражение суставов (может наблюдаться их деструкция), при этом одновременно может быть или не быть полициклический системный процесс.

Знание клинических вариантов важно для выработки соответствующей лечебной тактики.

Лечебная программа

Общепринятых стандартов лечения этого заболевания пока не существует. Основой лечебных мероприятий является медикаментозная терапия, включающая следующие группы лекарственных препаратов:

- нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики;
- глюкокортикостероиды (системная глюкокортикостероидная терапия в виде приема внутрь, в отдельных случаях — внутривенно);
- болезнь-модифицирующие (базисные) противовоспалительные препараты (метотрексат, циклоспорин, иногда другие — препараты золота, гидроксихлорохин);
- иммуноглобулин внутривенно;
- ингибиторы фактора некроза опухоли-α (инфликсимаб, этанерцепт).

Fautrel B. (2004) предлагает разделить лечебные мероприятия при болезни Стилла на две условные группы.

Первая группа мероприятий соответствует симптоматическому лечению, которое может начинаться непосредственно, даже и тогда, когда диагноз заболевания полностью не установлен. К этой группе относятся: анальгетики (парацетамол, ацетаминофен, комбинированные препараты парацетамола с кодеином или декстропроксифеном), нестероидные противовоспалительные препараты.

Вторая группа лекарственных средств является более эффективной, способна устранить симптомы заболевания. Однако препараты этой группы имеют серьезные побочные эффекты и не должны применяться при отсутствии полной уверенности в диагнозе болезни Стилла взрослых К этой группе препаратов Fautrel B. (2004) относит: глюкокортикостероиды (внутрь или внутривенно); метотрексат; циклоспорин; внутривенный иммуноглобулин; антагонисты фактора некроза опухоли-α.

Механизм действия, побочные эффекты названных групп лекарственных препаратов, противопоказания к их назначению подробно описаны в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение нестероидными противовоспалительными средствами

В большинстве случаев лечение болезни Стилла взрослых начинается с назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в средних терапевтических дозах (*неселективные НПВП* — индометацин в суточной дозе 75—150 мг в 3 приема, лучше индометацин продленного действия — метиндол по 75 мг 1—2 раза в сутки; диклофенак-вольтарен в суточной дозе 75—150 мг в 2—3 приема; напроксен в суточной дозе 1000 мг в 2 приема; кетонал-кетопрофен в суточной дозе 150 мг в 3 приема; *преимущественно селективные НПВП* — мелоксикам-мовалис 7,5—15 мг в 1 прием, нимесулид в суточной дозе 200—400 мг в 2 приема, *высокоселективные НПВП* (коксибы) — целекоксиб 200—400 мг в 2 приема; эторикоксиб — аркоксиа 30—60 мг 1 раз в день).

Селективные НПВП и коксибы особенно предпочтительны, учитывая очень редкое развитие гастропатии, энтеропатии и гепатопатии при их применении по сравнению с неселективными НПВП.

У некоторых больных суставные боли хорошо купируются и значительно снижается или нормализуется температура тела при приеме блокатора ЦОГ-3 *ацетаминофена* (парацетамола) по 0,5 г 4 раза в сутки или *паноксена* (комбинированный препарат, содержащий в 1 таблетке 50 мг диклофенака и 500 мг парацетамола) по 1 таблетке 2—3 раза в день.

При резко выраженных болях в суставах можно применить внутримышечно *диклоберл* (2,5% раствор диклофенака в ампулах по 3 мл) 1—2 раза в день или *кетопрофен* (кетонал) — 5% раствор по 2 мл внутримышечно 1—2 раза в день, *мовалис* (15 мг препарата в ампуле 1,5 мл) 1 раз в сутки.

Нестероидные противовоспалительные препараты, применяемые в виде монотерапии, эффективны лишь у 7—15% больных, по некоторым данным — у 20—25% пациентов при приеме в течение 1—3 месяцев (Bank I. и соавт., 1985).

НПВП наиболее показаны больным с течением заболевания в виде отдельных острых эпизодов Кроме того, они применяются в составе комплексной терапии при хронической суставной форме заболевания.

https://t.me/medknigi

Лечение глюкокортикостероидами

Как указывает Efthimiou P. и соавт. (2006), большинство больных нуждается в назначении глюкокортикостероидной терапии нередко с самого начала заболевания. Эффективность глюкокортикостероидной терапии болезни Стилла взрослых убедительно показана Wouters и соавт. (1986), в наблюдениях которого у 76% больных констатирован благоприятный эффект глюкокортикостероидной терапии при суставной и системной формах заболевания.

Глюкокортикостероиды назначаются при болезни Стилла взрослых по следующим показаниям:

- неэффективность лечения хронической суставной формы нестероидными противовоспалительными препаратами;
- циклические системные варианты, особенно полициклический, с поражением перикарда и выраженным перикардиальным выпотом и даже тампонадой сердца, миокарда, легких, печени и при других жизнеугрожающих состояниях.

Назначают обычно *преднизолон* в суточной дозе 0,5–1,0 мг/кг массы тела до значительного улучшения состояния (иногда на это уходит 1–3 месяца или больше) с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей, которую принимают при отсутствии побочных явлений неопределенно долго (иногда даже несколько лет). Сроки лечения окончательно не определены. Длительная терапия глюкокортикостероидами может осложниться системными побочными эффектами (стероидный сахарный диабет, кушингоидное ожирение, остеопороз, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, атрофия мышц). Лечение глюкокортикостероидами следует сопровождать приемом препаратов кальция и витамина D с целью профилактики остеопороза.



Рис. 77.1. Алгоритм ведения взрослых пациентов с обострением синдрома Стилла (Efthimiou P. и соавт., 2006).

При наличии выраженного, упорного олигоартрита со стойким воспалительным и болевым синдромом глюкокортикостероиды можно применить *внутрисуставно* (дозы и формы вводимых внутрисуставно глюкокортикостероидов см. в главе «Лечение ревматоидного артрита»).

При тяжелых системных проявлениях с высокой активностью процесса можно рекомендовать *пульс-терапию* метилпреднизолоном (солумедролом) в виде внутривенных капельных вливаний 1000 мг 1 раз в день в течение 3 дней.

Лечение базисными (болезнь-модифицирующими) препаратами

Показания для назначения базисных противовоспалительных препаратов:

- хронические системные формы заболевания с персистирующей активностью, не поддающиеся многомесячному лечению глюкокортикоидами;
- необходимость снижения дозы глюкокортикоидов в случае развития побочных эффектов, глюкокортикоидной зависимости, рецидивах болезни при снижении дозы длительно применяемых глюкокортикостероидов (в этих ситуациях базисные препараты добавляют к глюкокортикостероидам).

Наиболее часто применяемым базисным противовоспалительным препаратом является *метотрексат* в дозе 7,5–15–20 мг в неделю. Методика лечения метотрексатом изложена в главе «Лечение ревматоидного артрита». Реже в связи с высокой токсичностью назначают *циклоспорин* (суточная доза колеблется от 2,5 до 5 мг).

Лечение внутривенными инъекциями иммуноглобулина

Внутривенное введение иммуноглобулинов применяется для лечения аутоиммунных заболеваний около 15 лет. Препараты иммуноглобулина для внутривенного введения представляют собой интактный IgG с таким распределением на субклассы, как в нормальной сыворотке.

Внутривенно вводимый иммуноглобулин обеспечивает иммунодепрессантный эффект за счет следующих *механизмов*:

- ингибирование синтеза аутоантител В-лимфоцитами;

https://t.me/medknigi

- нормализация функции Т-супрессоров и Т-хелперов;
- подавление активности и синтеза провоспалительных цитокинов.

Для внутривенного введения применяют следующие препараты иммуноглобулина: имуновенин, октагам, иммуноглобулин нормальный человеческий, интраглобин, эндобулин. Они вводятся по 1000 мг/кг/сут в течение 2 дней.

Переносимость препаратов иммуноглобулина для внутривенного введения удовлетворительная, в некоторых случаях возможен гриппоподобный синдром, аллергические реакции.

Лечение иммуноглобулином внутривенно производится на фоне продолжающейся глюкокортикоидной терапии.

Показания для назначения препаратов иммуноглобулина внутривенно — это системные проявления заболевания и высокая активность воспалительного процесса при рефрактерности к глюкокортикоидной терапии и также выраженный персистирующий суставной синдром с высокой активностью, рефрактерный к лечению нестероидными противовоспалительными и глюкокортикоидными препаратами.

Лечение биологическими препаратами

Показания для лечения болезни Стилла взрослых *антагонистами фактора некроза опухоли-α* (инфликсимабом, этанерцептом, адалимумабом) — это формы заболевания, абсолютно рефрактерные ко всем видам лечения. Формы выпуска антагонистов фактора некроза опухоли-α, механизм их действия, методики лечения, побочные действия, противопоказания — см. с. 1107.

В последние годы появились сообщения о лечении болезни Стилла у взрослых антагонистом рецепторов ИЛ-1 анакинрой. Godinho F. и соавт. (2005), Fitzgerald A. и соавт. (2005) успешно применили анакинру при болезни Стилла у взрослых с частыми обострениями и недостаточным эффектом от лечения глюкокортикоидами, базисными противовоспалительными препаратами и антагонистами ФНО. Методика лечения анакинрой — см. с. 1125.

Имеются сообщения об эффективности лечения болезни Стилла взрослых тоцилизумабом (актемрой) — препарат содержит антитела к рецепторам ИЛ-6 (Ivamoto M. и соавт., 2002). Однако встречаются формы болезни Стилла, рефрактерные к ингибиторам ФНО и ингибиторам рецепторов ИЛ-1 и ИЛ-6. В этом случае целесообразно лечение ритуксимабом (моноклональные антитела к рецепторам CD-20 В-лимфоцитов). Ритуксимаб (мабтера) считается альтернативным препаратом при рефрактерном течении болезни (Arkfeld D., 2008). Методика лечения ритуксимабом — см. с. 1120.

Efthimiou P. и соавт. (2006) предлагают следующий алгоритм ведения больных с обострением болезни Стилла взрослых с использованием антагонистов фактора некроза опухоли-α (**рис. 77.1**).

Прогноз

Факторы неблагоприятного прогноза (Sampelis J. и соавт., 1995): полиартикулярное поражение в дебюте болезни, артрит проксимальных суставов (тазобедренных и плечевых), перенесенный в детстве эпизод болезни, потребность в приеме системных кортикостероидов в течение срока более двух лет.

Пациенты с моноциклической или полициклической системной формой без артрита или с олигоартритом имеют более благоприятный прогноз.

https://t.me/medknigi

78 Лечение системных васкулитов

Системные васкулиты — гетерогенная группа заболеваний, в основе развития которых лежит генерализованное иммуновоспалительное повреждение кровеносных сосудов разного калибра с последующим вовлечением в патологический процесс органов и тканей, кровоснабжаемых соответствующими сосудами.

Распространенность системных васкулитов колеблется от 0,4 до 14 случаев и более на 100 000 населения (А. А. Баранов, 2009). Системные васкулиты чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, могут развиваться в любом возрасте, но преимущественно наблюдаются в 4–5-м десятилетии жизни.

J. T. Lie (1991) выделил системные васкулиты *первичные* (как самостоятельные нозологические единицы) и *вторичные*, к которым он отнес: инфекционные ангииты; васкулиты при диффузных болезнях соединительной ткани; васкулит при смешанной криоглобулинемии; васкулит, ассоциирующийся с опухолями; гипокомплементарный уртикарный васкулит; васкулит при пересадке органов. Данная классификация нужна практическому врачу для более правильного выбора лечебной тактики: в частности, при вторичных васкулитах в ряде случаев возможно этиологическое лечение (например, отмена препарата, вызвавшего вторичный васкулит, приводит к его устранению, и т. д.).

В 2009 г. Европейская антиревматическая лига (EULAR) опубликовала рекомендации по ведению больных системными васкулитами. В этих рекомендациях основные лечебные мероприятия при системных васкулитах обсуждаются с учетом калибра пораженных сосудов.

Классификация системных васкулитов в зависимости от калибра пораженных сосудов была предложена на Международной согласительной конференции в городе Chapel Hill (Чапел Хилл) в Северной Каролине в США в 1993 г. и является общепринятой (**табл. 78.1**).

Таблица 78.1. Классификация системных васкулитов согласно Международной конференции в Chapel Hill (Jennete J. и соавт., 1994)

Форма системного васкулита в зависимости от калибра пораженных сосудов
Преимущественное поражение сосудов мелкого калибра:
• пурпура Шенлейна-Геноха
• эссенциальный криоглобулинемический васкулит
• микроскопический полиангиит (полиартериит)*
Преимущественное поражение сосудов мелкого и среднего калибра:
• гранулематоз Вегенера*
• синдром Чарджа-Стросса*
Преимущественное поражение сосудов среднего калибра:
• узелковый полиартериит
• болезнь Кавасаки
Преимущественное поражение сосудов крупного калибра:
• гигантоклеточный (височный) артериит
• артериит Такаясу
Смешанные состояния (поражение сосудов мелкого, среднего и крупного калибра):
• болезнь Бехчета
• облитерирующий тромбангиит

Примечание: *АНЦА-ассоциированные васкулиты (АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела).

Основные принципы диагностики и диагностические критерии отдельных видов системных васкулитов

Основные положения этого раздела главы представляются важными для назначения оптимального лечения при том или другом варианте системного васкулита.

Заподозрить наличие у больного системного васкулита можно на основании общих симптомов, признаков системности патологического процесса, клинических проявлений поражения сосудов.

Общие симптомы, разумеется, неспецифичны, встречаются при ряде заболеваний и в то же время практически всегда присутствуют при системных васкулитах:

- *лихорадка* большей частью постоянная, однако возможно спонтанное снижение температуры тела и, что особенно характерно, снижение или даже нормализация температуры тела на фоне применения глюкокортикостероидов; лихорадка может быть субфебрильная (не превышать

https://t.me/medknig

38°C), но часто бывает фебрильная; обычно лихорадка длительная; не сопровождается ознобами;
- *общая слабость*, утомляемость, снижение работоспособности;
- *снижение массы тела* (обычно признак высокой активности процесса).

Признаки системности патологического процесса чрезвычайно характерны для системных васкулитов:
- поражение нескольких органов, (например, при микроскопическом полиангиите и болезни Вегенера поражаются кожа, суставы, почки, легкие и другие органы); однако следует учесть, что в начале заболевания может доминировать клиника поражения какого-либо одного органа, затем постепенно вовлекаются другие;
- снижение массы тела;
- артралгии, миалгии;
- увеличение СОЭ, анемия.

Поражение сосудов при системном васкулите приводит к соответствующим ишемическим и даже некротическим изменениям различных органов и систем:
- поражение кожи (геморрагические высыпания, сетчатое ливедо, эритема, папулезно-макулярная сыпь, капилляриты, узелки по ходу сосудов, телеангиэктазии, дигитальные язвы, некрозы пальцев кистей и стоп);
- поражение слизистых оболочек (энантемы, афты, язвенно-некротические изменения, геморрагические сыпи);
- ишемия нижних конечностей в виде синдрома «перемежающейся хромоты»;
- ишемическая болезнь сердца (различные ее варианты) неатеросклеротического генеза;
- поражение легких (тромбоэмболия легочной артерии с развитием инфаркта легких; пневмонит; «летучие инфильтраты»);
- поражение почек в виде инфаркта почки, гломерулонефрита;
- поражение пищеварительной системы (эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной зоны, мезентериальный тромбоз, ишемический абдоминальный синдром);
- поражение нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия, нарушения мозгового кровообращения, мононевриты, полинейропатии);
- поражение сосудов сетчатки.

Разумеется, это неполный перечень поражений органов и систем, обусловленных патологией сосудов различного калибра.

Для диагностики системного васкулита в настоящее время используется большое количество **методов инструментальной диагностики**, позволяющих оценить кровоток и состояние многих сосудов и различных внутренних органов (ультразвуковое и допплерографическое исследование, реовазография, аортография, компьютерная и магнитно-резонансная томография с контрастированием), а также биопсия кожно-мышечного лоскута, иногда печени, почек, лимфоузлов.

Существенную роль в диагностике системных васкулитов играют **специальные лабораторные исследования**: определение циркулирующих иммунокомплексов, анализ классов иммуноглобулинов, определение субпопуляций Т-лимфоцитов, ревматоидного фактора, антинуклеарных антител и антител к ДНК, базальным мембранам капилляров, фосфолипидам, АНЦА (антинейтрофильных цитоплазматических антител).

Значимость отдельных лабораторных исследований будет далее подчеркнута при обсуждении диагностических критериев отдельных форм системных васкулитов.

Наряду с диагностическими критериями приводим также морфологическое определение каждого системного васкулита согласно классификации Международной конференции в Chapel Hill.

Системные васкулиты с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра

Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна-Геноха)

Геморрагический васкулит — иммуноопосредованный микротромбоваскулит с IgA-иммунными депозитами, поражающий капилляры, посткапилляры, венулы и артериолы, клинически проявляющийся типичными изменениями со стороны кожи, кишечника, почек в сочетании с артритами или артралгиями.

Заболевание развивается преимущественно у лиц в возрасте до 16–20 лет, однако может возникать и в более старших возрастных группах.

Основные клинические синдромы

Кожная сыпь — симметрично расположенная геморрагическая петехиальная сыпь и/или пальпируемая нетромбоцитопеническая пурпура, иногда в сочетании с эритематозными пятнами, папулами, сопровождающимися зудом. Вначале, как правило, сыпь появляется на коже дистальных отделов нижних конечностей, затем распространяется на бедра, ягодицы, реже — на область туловища, живота, верхних конечностей.

Таблица 78.2. Диагностические критерии геморрагического васкулита Американской коллегии ревматологов (Mills J.A. и соавт., 1990)

Диагностические критерии

1. Пальпируемая пурпура
Слегка выступающая над уровнем кожи пальпируемая геморрагическая сыпь, не связанная с тромбоцитопенией

2. Возраст пациента на момент заболевания <20 лет

3. Брюшная жаба
Диффузные абдоминальные боли, усиливающиеся после приема пищи, или диагноз ишемии кишечника, обычно с наличием кровянистой диареи

4. Наличие гранулоцитов в стенках сосудов в биоптатах
Гистологические изменения с наличием гранулоцитов в стенках артериол или венул

Требуемое количество критериев для постановки диагноза – 2

Чувствительность критериев: 87,1%
Специфичность критериев: 87,7%

Таблица 78.3. Диагностические критерии геморрагического васкулита S.Hollander и соавт. (1995)

Диагностические критерии

1. Наличие депозитов IgA в сосудах биоптатов кожи.
2. Возраст больного моложе 20 лет
3. Наличие абдоминального поражения (боли в животе или кишечное кровотечение)
4. Наличие респираторной инфекции в дебюте заболевания
5. Обнаружение депозитов IgA в мезангиальном матриксе почечных клубочков

Требуемое количество критериев для постановки диагноза: не менее 3 из 5

После длительного пребывания в вертикальном положении сыпь становится более яркой. Через несколько дней сыпь уменьшается в своей интенсивности, становится буроватой, бледнеет и постепенно исчезает. Участки гиперпигментации кожи могут сохраняться долго.

Поражение суставов в виде артралгий или артритов чаще бывает у взрослых, обычно возникает одновременно с кожной сыпью. Чаще поражаются крупные суставы нижних конечностей, преимущественно коленные, реже лучезапястные, локтевые, плечевые, причем вовлекается в патологический процесс одновременно несколько суставов. Боли в суставах мигрирующего характера, часто сочетаются с миалгиями. При развитии артрита появляется припухлость в области пораженного сустава, движения в нем сопровождаются болью.

Полиартралгии и признаки артрита наблюдаются у 60–100% больных.

Поражение желудочно-кишечного тракта наблюдается у 60–70% больных и проявляется сильными спастическими болями в животе, тошнотой, рвотой, возможны желудочно-кишечные кровотечения. При эзофагогастродуоденоскопии обнаруживаются отек, бледность слизистой оболочки пищевода; отек, гиперемия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с появлением эрозий и признаков геморрагий в желудке и двенадцатиперстной кишке; при колоноскопии — выраженная отечность, гиперемия слизистой оболочки толстой кишки и точечные кровоизлияния.

Поражение почек по типу гломерулонефрита имеет место у 50–70% больных и бывает разной степени выраженности. Чаще речь идет о гломерулонефрите с изолированным мочевым синдромом (протеинурия, микрогематурия, у некоторых больных макрогематурия). У некоторых больных возможно развитие тяжелого гломерулонефрита с выраженными отеками, артериальной гипертензи-

Таблица 78.4. Диагностические критерии гиперсенситивного васкулита (Calabrese L.H. и соавт., 1990)

Диагностические критерии

1. Возраст на момент заболевания >16 лет

2. Прием лекарственных препаратов в момент начала заболевания. В период начала заболевания отмечается прием медикаментов, которые могли быть провоцирующим фактором

3. Пальпируемая пурпура. Слегка выступающая над кожей сыпь в одной или более областях кожи в виде пурпуры, не бледнеющая при надавливании и не связанная с тромбоцитопенией

4. Макуло-папулезная сыпь. Выступающая над кожей плоская сыпь различных размеров на одном или более участках кожи

5. Биоптат, включающий артериолы и венулы. Гистологические изменения, показывающие наличие гранулоцитов, расположенных периваскулярно или экстраваскулярно

Требуемое количество критериев для постановки диагноза: 3

Специфичность критериев: 83,8%
Чувствительность критериев: 71%

https://t.me/medknigi

ей, массивной протеинурией и даже развитием нефротического синдрома. У 12–30% больных возможно развитие хронического гломерулонефрита с хронической почечной недостаточностью.

Поражение центральной нервной системы нехарактерно и бывает очень редко (головные боли, судороги, субарахноидальные и внутримозговые кровоизлияния).

Лабораторный синдром неспецифичен — это увеличение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, появление в крови циркулирующих иммунных комплексов, увеличение уровня IgA, могут появляться маркеры ДВС-синдрома (появление D-димера, растворимых фибрин-мономеров).

В **табл. 78.2** и **78.3** приведены диагностические критерии геморрагического васкулита, предложенные Американской коллегией ревматологов (1990) и S. Hollander и соавт. (1995).

При постановке диагноза и выборе метода лечения логично также учитывать классификацию геморрагического васкулита.

Можно воспользоваться следующей **классификацией геморрагического васкулита** (В. И. Мазуров, 2008).

I. Клинические формы
 1. Простая (изолированная) кожная пурпура
 2. Кожно-суставная
 3. Смешанная (кожно-абдоминальная, кожно-суставно-абдоминальная)
 4. С висцеральными поражениями (гломерулонефрит, кардиопатия и др.)

II. Течение геморрагического васкулита
 1. Молниеносное
 2. Острое
 3. Затяжное (волнообразное)
 4. Хроническое (рецидивирующее)

III. Осложнения геморрагического васкулита
 1. Инвагинация, некроз кишечной стенки с развитием перитонита
 2. Реактивный панкреатит
 3. ДВС-синдром, тромбозы, инфаркты
 4. Церебральные расстройства.

Гиперсенситивный васкулит

К васкулитам с поражением мелких сосудов относится близкий к геморрагическому васкулиту по клиническим проявлениям гиперсинситивный васкулит. Однако между ними есть определенные существенные отличия. Гиперсенситивный васкулит практически всегда развивается после приема каких-либо лекарственных средств, после вакцинации, прививок, появление заболевания возможно в любом возрасте.

Кожная сыпь, возникающая при гиперсенситивном васкулите, отличается от сыпи при геморрагическом васкулите тем, что наряду с геморрагической пурпурой может появиться макулезно-папулезная сыпь (она при геморрагическом васкулите бывает сравнительно редко).

Американская коллегия ревматологов разработала диагностические критерии гиперсенситивного васкулита, причем чувствительность и специфичность этих критериев достаточно велики (Calabrese L. H. и соавт., 1990).

Диагностические критерии гиперсенситивного васкулита представлены в **табл. 78.4**.

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит — это васкулит, поражающий сосуды мелкого калибра (капилляры, венулы, артериолы, прекапилляры) с отложением в них криоглобулинсодержащих иммунных комплексов, сочетающийся с сывороточной криоглобулинемией и проявляющийся клинически поражением преимущественно кожи и клубочков почек.

Частым этиологическим фактором является вирус гепатита С.

Криоглобулины — это сывороточные иммуноглобулины, обладающие аномальной способностью к обратимой преципитации или образованию геля при температуре ниже 37°С, и растворяющиеся при нагревании (Lospalluto J. и соавт., 1962).

Общепринято выделять три типа криоглобулинов (Brouet J. C. и соавт., 1974).

- *Тип I* — моноклональный криоглобулин, представленный чаще всего IgM, периодически IgG и изредка IgA или легкими цепями (белком Бенс-Джонса). Этот тип характерен для множественной миеломы, лимфопролиферативных заболеваний, макроглобулинемии Вальденстрема.
- *Тип II* — состоит из иммуноглобулинов различных изотипов, один из которых представлен моноклональным Ig. Моноклональный Ig взаимодействует с Fc-фрагментом нормального Ig, т. е. становится ревматоидным фактором. Как правило, моноклональный ревматоидный фактор — это IgM, реже — IgA или IgG. Тип II наиболее часто наблюдается при инфицировании вирусом гепатита С и при болезни Шегрена.
- *Тип III* криоглобулинов представлен смесью поликлональных Ig, относящихся к разным

https://t.me/medknigi

изотипам (IgM-IgG; IgM-IgG-IgA). Такой тип криоглобулинов обнаруживается при различных вирусных, бактериальных, паразитарных инфекциях, при системных аутоиммунных заболеваниях (РА, СКВ, системная склеродермия), некоторых опухолях.

Криоглобулины II и III типов характерны для смешанной криоглобулинемии, которая может быть первичной (эссенциальной) и вторичной.

Для эссенциального криоглобулинемического васкулита характерен II тип криоглобулинемии.

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит чаще всего возникает у женщин в возрасте около 50 лет, почти 1/2 больных инфицирована вирусом гепатита С, реже бывает инфицирование вирусом гепатита В. Нередко развитие заболевания провоцируется переохлаждением. Самый частый клинический признак — пальпируемая геморрагическая сыпь, выступающая над кожей, локализующаяся преимущественно на нижних конечностях. Довольно характерны также мигрирующие симметричные артралгии в проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых, коленных, реже — голеностопных и локтевых суставах, артриты возможны, но бывают редко.

Таблица 78.5. Классификационные (диагностические критерии) эссенциального криоглобулинемического васкулита (Ю.И.Гринштейн, 2001, с дополн.)

Диагностические критерии
1. Развивается чаще у **женщин среднего возраста** (в 61-75% случаев)
2. **Пальпируемая пурпура.** Слегка выступающая над кожей пальпируемая геморрагическая сыпь, не связанная с тромбоцитопенией
3. **Поражение печени.** Гепатомегалия, гепатоспленомегалия
4. **Криоглобулины в сыворотке крови**, не связанные с системными заболеваниями (СКВ, синдром Шегрена, ревматоидный артрит) и гематологической патологией (множественная миелома, неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз и др.)
5. **Гипокомплементемия, обнаружение в крови РФ**
6. **Вирус гепатита С.** Наличие антител к вирусу гепатита С встречается у 2/3 больных
7. **Наличие гранулоцитов в стенке сосудов при биопсии.** Гистологические изменения с наличием гранулоцитов в стенке артериол, венул
8. **Поражение почек** по типу гломерулонефрита
9. **Периферическая полинейропатия**

Примечание: пункты 8 и 9 добавлены нами.

У подавляющего большинства больных имеется симптоматика полинейропатии вследствие поражения vasa nervorum с ощущением слабости в ногах, ползания мурашек, онемения ног. Приблизительно у 33% больных наблюдается феномен Рейно, возможно развитие синдрома Шегрена.

Важнейший клинический признак — поражение почек (микрогематурия, протеинурия, артериальная гипертензия, отеки, нефротический синдром), но обычно в поздних стадиях болезни. Поражение почек наблюдается у 30—40% больных, наиболее частыми патоморфологическими вариантами являются мембранознопролиферативный (мезангиокапиллярный) и мезангиопролиферативный гломерулонефрит. В *пункционном биоптате почек* обнаруживаются следующие характерные особенности:

- внутрикапиллярные PAS-позитивные тромбы, состоящие из преципитатов криоглобулинов;
- массивная инфильтрация моноцитами;
- выраженное утолщение базальной мембраны капилляров клубочков;
- васкулит артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки.

Нередко выявляется увеличение печени и повышение уровня аминотрансфераз в крови, у небольшого числа больных бывают абдоминальные боли.

Характерны *иммунологические изменения в крови:*

- обнаружение ревматоидного фактора в крови в высоком титре;
- наличие криоглобулинов в сыворотке крови. Стандартным методом определения криоглобулинов является образование сгустка и центрифугирование крови при 37°С, инкубация полученной сыворотки в течение 5 дней при 4°С, растворение преципитировавших криоглобулинов в течение 2 часов при 37°С и исследование их состава с помощью иммунодиффузии. Существует также и быстрый спектрофотометрический метод определения криоглобулинов (в норме с помощью этого метода концентрация криоглобулинов составляет $\leqslant$ 0,16 ед. оптической плотности);
- снижение концентрации в крови фракций комплемента C1q, C4, C2 и CH50 и нормальная концентрация C3 фракции комплемента;
- обнаружение антинуклеарного фактора у 50% больных;
- обнаружение в крови ревматоидного фактора.

Общепринятых диагностических критериев эссенциального криоглобулинемического васкулита нет. В **табл. 78.5** приведены диагностические кри-

https://t.me/medkgi

терии эссенциального криоглобулинемического васкулита Ю. И. Гринштейна (2001, с дополн.).

Микроскопический полиангиит

Микроскопический полиангиит — это системный некротизирующий васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы) с преобладанием в клинической картине поражения кожи, почек (некротизирующий гломерулонефрит), легких (легочный капиллярит).

Заболевание описано в 1948 г., развивается в среднем возрасте, чаще у мужчин. Начало заболевания характеризуется лихорадкой, общей слабостью, артралгиями (иногда возникает нестойкий эрозивный артрит крупных суставов), похуданием. Наиболее характерными клиническими проявлениями являются поражение кожи, почек, легких.

Поражение кожи проявляется петехиальной сыпью (она может пальпироваться и очень похожа на геморрагическую сыпь при геморрагическом васкулите), часто обнаруживаются язвенно-некротические изменения кожи, сетчатое ливедо. Значительно реже развиваются эритема, узелковые, буллезные высыпания.

Поражение легких обусловлено капилляритом с развитием геморрагического или — реже — фиброзирующего альвеолита. Клинически поражение легких проявляется кровохарканием (иногда даже тяжелым жизнеугрожающим легочным кровотечением), одышкой, развитием с течением времени выраженной дыхательной недостаточности в связи с легочным гемосидерозом или фиброзирующим альвеолитом. Рентгенологически в легких выявляются легочные инфильтраты, двусторонние, без тенденции к распаду.

Поражение почек характеризуется сегментарным фибриноидным некрозом капилляров клубочков, что клинически проявляется типичным гломерулонефритом (протеинурия, микрогематурия, отеки, артериальная гипертензия), возможно развитие быстро прогрессирующего гломерулонефрита с появлением клиники почечной недостаточности через 3–6 месяцев. Классический нефротический синдром бывает редко.

Другие клинические проявления возможны, но наблюдаются реже: полинейропатия, гепатомегалия, спленомегалия, боли в животе, синдром коронарита.

Лабораторные данные

Общий анализ крови: гипохромная анемия, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ.

Общий анализ мочи: протеинурия, микрогематурия.

Биохимический анализ крови: увеличение содержания гаптоглобина, аланиновой аминотрансферазы (не всегда), γ-глобулинов, снижение содержания сывороточного железа, повышение креатинина при развитии почечной недостаточности.

Иммунологический анализ крови:

- обнаружение ревматоидного фактора в низких титрах (у 40–50% больных);
- обнаружение в крови перинуклеарных антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), реагирующих с миелопероксидазой (они обнаруживаются у 50% больных с микроскопическим полиангиитом).

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) — гетерогенная популяция антител, реагирующих с определенными ферментами цитоплазмы. АНЦА характерны для гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита, синдрома Чарджа-Стросса (эти формы васкулитов объединены а группу АНЦА-ассоциированных васкулитов). Эти антитела играют значительную роль в патогенезе указанных системных васкулитов и их диагностике. Различают 2 основных типа АНЦА: цитоплазматические АНЦА, реагирующие с протеиназой-3, и перинуклеарные, реагирующие с миелопероксидазой. У больных микроскопическим полиангиитом в 50% случаев выявляются перинуклеарные АНЦА, в 50% случаев — цитоплазматические.

Основным скрининговым тестом для обнаружения АНЦА является метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием фиксированных этанолом нейтрофилов, при этом цитоплазматические АНЦА дают диффузный цитоплазматический гранулярный тип свечения, а перинуклеарные АНЦА — перинуклеарный тип свечения. При положительных результатах определения цитоплазматических и перинуклеарных АНЦА методом непрямой иммунофлюоресценции необходимо провести подтверждающие исследования с помощью иммуноферментного анализа, при этом определение перинуклеарных антител в диагностике микроскопического полиангиита имеет чувствительность 50–75%, специфичность — 80–98%.

Общепринятых критериев диагностики микроскопического полиангиита не существует. Диагностика этого заболевания осуществляется путем комплексной оценки данных клинической картины, иммунологического и морфологического исследований (в пораженных мелких сосудах в

https://t.me/medknigi

биоптатах кожно-мышечного лоскута или почек отмечается фокальный фибриноидный некроз с окружающими его интрамуральными или периваскулярными инфильтратами, состоящими из нейтрофилов и мононуклеарных лейкоцитов).

В **табл. 78.6** приведены **квалификационные критерии микроскопического полиангиита** Ю. И. Гринштейна (2001).

Системные васкулиты с преимущественным поражением сосудов мелкого и среднего калибра

Гранулематоз Вегенера

Гранулематоз Вегенера — это системный гранулематозный некротизирующий васкулит мелких и средних сосудов (капилляров, венул, артериол, артерий), ассоциированный с цитоплазматическими антинейтрофильными антителами, проявляющийся клинически поражением верхних дыхательных путей, легких и почек.

Заболевание описано Вегенером в 1936 г. Болеют одинаково часто мужчины и женщины в возрасте 40–45 лет.

Основные клинические проявления

Поражение верхних дыхательных путей — самый частый клинический признак, имеет следующие проявления: упорный насморк с гнойно-некротическим отделяемым, изъязвления слизистой оболочки полости носа, перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа. Возможны язвенно-некротические изменения в придаточных пазухах носа, полости рта, гортани с формированием подскладочной гранулемы. Однако у многих больных поражение придаточных пазух ограничивается хроническим синуситом, поражение гортани — хроническим ларингитом с охриплостью голоса. В тяжелых случаях поражение гортани может привести к инспираторной одышке, стридорозному дыханию, удушью вследствие субглоточного стеноза гортани.

Поражение легких характеризуется появлением инфильтратов, которые могут подвергаться деструкции с образованием полостей. Клинически поражение легких проявляется кашлем, кровохарканьем, в тяжелых случаях — легочным кровотечением. У отдельных больных имеется выраженная одышка, а на рентгенограмме — картина диссеминированного легочного процесса, что обусловлено гранулематозным поражением мелких сосудов легких.

Поражение почек характеризуется развитием некротизирующего гломерулонефрита, который проявляется преимущественно мочевым синдромом (протеинурия, гематурия), реже наблюдаются экстраренальные проявления (отеки, артериальная гипертензия). К сожалению, у 30–40% больных гломерулонефрит принимает быстропрогрессирующее течение и приводит к развитию хронической почечной недостаточности с необходимостью в дальнейшем гемодиализа. Возможно развитие нефротического синдрома (выраженные отеки, суточная протеинурия >3,0 г, гипопротеинемия, гиперхолестеринемия).

Поражение костно-суставной системы — достаточно частое проявление заболевания, характеризуется артралгиями, миалгиями, однако у 30–40% больных возможны моно- или олигоартриты или асимметричный неэрозивный полиартрит с вовлечением мелких и крупных суставов.

Кожный синдром наблюдается у 30–50% больных и характеризуется геморрагической пальпируемой сыпью, папулами, пузырьками, иногда пиодермией, язвенно-некротической сыпью, возможен феномен Рейно. Ярко выраженные кожные изменения чаще имеются при высокой активности болезни.

Поражение желудочно-кишечного тракта — не обязательный, но важный клинический синдром, встречающийся у 40% больных, проявляющийся болями в животе, эрозивным эзофагитом. У не-

Таблица 78.6. Квалификационные (диагностические) критерии микроскопического полиангиита (Ю.И.Гринштейн, 2001)

Критерии
1. Основные
• *Гломерулонефрит:* характерно быстропрогрессирующее течение (гистологически – сегментарный фибриноидный некроз клубочков, иммунологически – отсутствие или малое количество иммуноглобулинов)
• *Легочный капиллярит, пневмонит:* инфильтраты в легких без распада. Клиника – кашель, кровохарканье, легочное кровотечение
• *Антитела к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови*
2. Дополнительные
• Лихорадка
• Потеря массы тела
• Миалгии, мышечная слабость
• Абдоминалгии
• Коронарит
• Поражение кожи (ливедо, пурпура)

которых больных развивается гингивит, стоматит. Наиболее серьезными поражениями являются перфорация язв кишечника, желудочно-кишечные кровотечения.

Поражение глаз имеет большое клиническое и прогностическое значение, встречается у 30–50% больных и может даже привести к слепоте. Характерно развитие проптоза в связи с воспалительными и фиброзными процессами в ретробульбарной клетчатке. Потеря зрения может быть связана с тяжелыми ишемическими изменениями зрительного нерва или прорастанием грануляций в глазные яблоки.

Поражение сердечно-сосудистой системы наблюдается почти у 1/2 больных в виде коронарита с выраженными кардиалгиями и изменениями зубца Т на ЭКГ; возможно развитие миокардита, экссудативного перикардита. У некоторых больных миокардит приводит к развитию полной атриовентрикулярной блокады. Описаны случаи развития митральной или аортальной недостаточности.

Неврологические нарушения характеризуются обычно множественными невритами, реже — дистальной полинейропатией, возможны острые нарушения мозгового кровообращения, субарахноидальные кровоизлияния.

В засисимости от выраженности клинических проявлений выделяют следующие **формы заболевания**:

- *локальная форма* с изолированным поражением ЛОР-органов, глаз;
- *лимитированная форма* — имеются изменения в ЛОР-органах, легких, поражение кожи, периферической нервной системы, но отсутствуют признаки гломерулонефрита;
- *генерализованная форма* — имеется классическая триада признаков (поражение ЛОР-органов, легких, почек).

Лабораторные данные

- *Общий анализ крови:* анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение СОЭ;
- *общий анализ мочи:* протеинурия, микрогематурия;
- *биохимический анализ крови:* увеличение содержания гаптоглобина, серомукоида, фибрина, креатинина (при развитии почечной недостаточности);
- *иммунологический анализ крови:* иногда обнаружение РФ, появление цитоплазматических АНЦА (специфичность для гранулематоза Вегенера 88–100%, чувствительность — 28–50% в начальную фазу заболевания и 92% — у больных с клиникой генерализованного васкулита).

Данные исследования биоптатов тканей:

- деструктивно-продуктивный (некротический) васкулит;
- клеточные гранулемы, состоящие из многоядерных гигантских клеток Лангганса, плазматических клеток, лимфоцитов, эозинофилов, фибробластов;
- очаги фибриноидного некроза с деструкцией стенок артерий, артериол, капилляров, венул.

Основные **диагностические критерии** гранулематоза Вегенера (Ю. И. Гринштейн, 2001):

1. Язвенно-некротический ринит, синусит (гнойно-кровянистые выделения из носа, сухие корки, носовые кровотечения).
2. Разрушение хряща и костной ткани носовой перегородки, верхнечелюстной пазухи, орбиты; седловидная деформация носа.
3. Инфильтраты в легких с распадом (кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье, легочное кровотечение).
4. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (протеинурия, микрогематурия, нарушение функции почек).
5. Антитела к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови (у 90% больных).

В табл. 78.7 представлены диагностические критерии гранулематоза Вегенера Американской коллегии ревматологов (1990).

Таблица 78.7. Квалификационные (диагностические) критерии гранулематоза Вегенера Американской коллегии ревматологов (Leavitt R.Y. и соавт., 1990)

Диагностические критерии
1. **Воспаление носа или ротовой полости.** Развитие болезненных или безболезненных язв полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа
2. **Патологические изменения в легких на рентгенограмме легких.** Наличие на рентгенограмме легких узелков, фиксированных инфильтратов или полостей распада
3. **Изменения мочевого осадка.** Микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов
4. **Гранулематозное воспаление в биоптатах.** Гистологические изменения в виде гранулематозного воспаления в стенке артерии или в периваскулярной и в экстравазальной области артерий и артериол
Требуемое количество критериев для постановки диагноза: 2

https://t.me/medicinalrigi

Синдром Чарджа-Стросса

Синдром Чарджа-Стросса — системный эозинофильно-гранулематозный васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды, с преобладанием в клинической картине бронхиальной астмы и гиперэозинофилии. Заболевание развивается наиболее часто в возрасте 35–50 лет, но может наблюдаться у детей и пожилых людей.

Основные клинические проявления

Традиционно выделяют 3 периода в течении заболевания.

Первый период характеризуется развитием бронхиальной астмы, вначале протекающей с умеренными клиническими проявлениями, в дальнейшем развивается тяжелая бронхиальная астма с частыми обострениями.

Для **второго периода** синдрома Чарджа-Стросса характерны гиперэозинофилия: эозинофильная пневмония; эозинофильные летучие инфильтраты Леффлера в легких с соответствующими асимметричными мигрирующими инфильтратами на рентгенограмме легких; эозинофильный гастроэнтерит (тошнота, рвота, диарея, иногда с кровью, возможно развитие желудочно-кишечных кровотечений) на фоне продолжающихся тяжелых приступов бронхиальной астмы.

В третьем периоде заболевания на фоне гиперэозинофилии и тяжело протекающей бронхиальной астмы развивается симптоматика системного васкулита:

- *поражение кожи* (петехии, пурпура, часто пальпируемая, буллезные изменения, подкожные узелки);
- *поражение суставов* (артралгии, иногда выраженные мигрирующие артриты крупных суставов);
- *поражение сердечно-сосудистой системы* (эозинофильный коронарит с выраженными кардиалгиями; миокардит с развитием атриовентрикулярной блокады и недостаточности кровообращения; экссудативный перикардит; реноваскулярная артериальная гипертензия);
- *поражение нервной системы* (полиневропатии, редко — нарушения мозгового кровообращения в виде ишемического или геморрагического инсульта);
- *поражение системы органов пищеварения* (сохраняется симптоматика эозинофильного гастроэнтерита, но появляются в ряде случаев гепатомегалия, спленомегалия, возможны желудочно-кишечные кровотечения, перфорации кишечника);
- *поражение легких* (может сохраняться симптоматика второго периода — эозинофильная пневмония, эозинофильные летучие инфильтраты, но может развиться экссудативный плеврит с большим количеством эозинофилов в плевральной жидкости);
- *поражение почек* встречается редко и проявляется обычно в виде изолированной протеинурии, микрогематурии без развития почечной недостаточности, однако при наличии в крови перинуклеарных АНЦА может развиться некротизирующий гломерулонефрит с экстраренальной симптоматикой (отеки, гипертензия);
- возможна *лимфаденопатия.*

Лабораторные данные

Общий анализ крови:

- нормохромная нормоцитарная анемия;
- лейкоцитоз;
- гиперэозинофилия (больше 10% в лейкоцитарной формуле или больше $1{,}0 \times 10^9$/л) у 97% больных — ведущий лабораторный диагностический тест;
- увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи: протеинурия, микрогематурия.

Биохимический анализ крови: увеличение содержания серомукоида, гаптоглобина, при увеличении печени — незначительное повышение аланиновой аминотрансферазы (малохарактерно), при повторяющихся желудочно-кишечных кровотечениях – снижение содержания железа.

Иммунологический анализ крови:

- увеличение содержания IgE;
- обнаружение ревматоидного фактора, но всегда в низком титре;
- определение перинуклеарных АНЦА (к миелопероксидазе). У больных с наличием АНЦА наблюдаются обычно некротизирующий гломерулонефрит, кожная пурпура, легочные кровотечения, множественные мононевриты;
- не часто выявляются циркулирующие иммунные комплексы.

Данные *морфологического исследования биоптата* (например, кожно-мышечного лоскута, почек):

- некротизирующий васкулит мелких сосудов и сосудов среднего калибра;
- скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве;
- выявление гранулем, содержащих некротизированные эозинофилы, гистиоциты, моноциты, многоядерные гигантские клетки (однако гранулемы выявляются не всегда).

https://t.me/medkniga

Основные диагностические маркеры синдрома Чарджа-Стросса (Ю. И. Гринштейн, 2001)

1. Отягощенный аллергологический анамнез (вазомоторный ринит, поллиноз).
2. Бронхиальная астма (в момент осмотра или в анамнезе).
3. Легочный эозинофильный васкулит с быстро проходящими инфильтратами или легочный некротизирующий капиллярит (инфильтраты с возможным распадом).
4. Доброкачественный по течению гломерулонефрит без нарушения функции почек или быстро прогрессирующий гломерулонефрит с полулуниями.
5. Кожный ангиит (пурпура).
6. Моно- или полинейропатия.
7. Коронарит.
8. Абдоменалгии.
9. Потеря массы тела.
10. Эозинофилия (15–85% эозинофилов в периферической крови).
11. Антитела к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови.

Для постановки диагноза необходимо наличие 1, 2, 3, 6, 10, 11 критериев.

В табл. 78.8 представлены квалификационные критерии синдрома Чарджа-Стросса Американской коллегии ревматологов.

Системные васкулиты с преимущественным поражением сосудов среднего калибра

Узелковый полиартериит

Узелковый полиартериит — системный некротизирующий васкулит с вовлечением преимущественно артерий среднего калибра (без поражения капилляров, артериол, венул) с возможным вовлечением в патологический процесс любых органов и систем, но наиболее часто кожи, суставов, периферических нервов, коронарных артерий, кишечника, почек.

Чаще болеют мужчины в возрасте 30–40 лет.

Патоморфологические признаки узелкового полиартериита весьма характерны — поражаются сразу все три стенки артерий среднего калибра (эндотелий — отложение иммунных комплексов; внутренняя эластичная мембрана — скопление нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, фибробластов; периваскулярная ткань — воспалительная клеточная инфильтрация, рубцевание). Указанные воспалительные изменения в артериях заканчиваются их облитерацией, тяжелыми ишемическими нарушениями (вплоть до инфарктов) в органах и тканях.

Таблица 78.8. Квалификационные (диагностические) критерии синдрома Чарджа-Стросса Американской коллегии ревматологов (Masi A.T. и соавт., 1990)

Диагностические критерии
1. **Бронхиальная астма.** Наличие в анамнезе эпизодов затрудненного дыхания или свистящих хрипов на выдохе
2. **Эозинофилия** >10%
3. **Аллергия в анамнезе:** сезонная аллергия (аллергический ринит) или другие аллергические реакции (пищевая, контактная аллергия), за исключением лекарственной аллергии
4. **Моно- или полинейропатия.** Развитие мононейропатии, множественных мононейропатий или полинейропатии (например, по типу носков или чулок), связанных с системным васкулитом
5. **Легочные инфильтраты нефиксированные.** Мигрирующие или транзиторные легочные инфильтраты при рентгеновском исследовании (исключая фиксированные инфильтраты), обусловленные системным васкулитом
6. **Патология придаточных пазух носа.** Боли острые или хронические (по данным анамнеза) в области придаточных пазух носа или затемнения их на рентгенограмме
7. **Экстраваскулярное скопление эозинофилов.** В биоптатах, включающих артерии, артериолы или венулы, видны скопления эозинофилов в экстраваскулярных зонах
Требуемое количество критериев для постановки диагноза – 4
Чувствительность критериев: 85%, специфичность – 99,2%

В пораженных артериях, чаще в артериях почек, сердца, органов брюшной полости обнаруживаются четкообразные узловатые утолщения.

Особенности клинической картины

У большинства больных заболевание начинается остро или подостро, значительно реже наблюдается медленное постепенное развитие симптоматики. Больных беспокоит высокая температура тела, постоянная лихорадка, выраженные артралгии, миалгии, значительное снижение массы тела. Развернутая клиническая картина имеет следующие *основные проявления*.

https://t.me/medknigi

Поражение костно-мышечной системы: миалгии, особенно в области икроножных мышц; артралгии, но очень часто также артриты крупных суставов — плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных, значительно реже — мелких суставов кистей и стоп.

Поражение кожи: папулопетехиальная сыпь, реже — сыпь в виде везикул, у некоторых больных развиваются некрозы кожи и даже мягких тканей концевых фаланг вследствие ишемии. Редко удается прощупать узелковые образования по ходу артерий верхних и нижних конечностей. Характерно появление сетчатого ливедо на туловище и нижних конечностях.

Поражение сердца: наиболее часто проявляется коронаритом, который характеризуется упорными кардиалгиями, ишемическими изменениями ЭКГ и даже развитием инфаркта миокарда (в 6–10% случаев).

Поражение почек — важный клинический синдром, имеющий диагностическое и прогностическое значение, проявляется микрогематурией, иногда макрогематурией, протеинурией, артериальной гипертензией. Может достаточно быстро развиться хроническая почечная недостаточность, артериальная гипертензия стать стойкой и даже рефрактерной к гипотензивной терапии. В настоящее время сформировалась и стала общепринятой точка зрения, согласно которой патология почек обусловлена не иммуновоспалительным процессом в почках, а поражением междольковых и более крупных артерий почек (это выявляется при ангиографии почек), что приводит к ишемии почек.

Поражение желудочно-кишечного тракта: характерны разлитые, постоянные, интенсивные, упорные боли в животе, обусловленные поражением сосудов брюшной полости, в первую очередь кишечника. Возможны эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, часто наблюдается кровавая диарея. В тяжелых случаях развиваются перфорация язв кишечника, гангрена кишечника, панкреатит, перитонит. Возможно развитие тяжелого желудочно-кишечного кровотечения.

Поражение легких характеризуется развитием пневмонии, летучих инфильтратов или интерстициального пневмофиброза и клинически проявляется кашлем с отделением слизистой мокроты, нередко кровохарканием, а при развитии пневмосклероза — нарастающей дыхательной недостаточностью с выраженной одышкой и диффузным серым цианозом.

Поражение нервной системы развивается у 50–60% больных и проявляется асимметричным мононевритом или полиневритами (резкие боли, парестезии, главным образом в нижних конечностях), реже — полимиелорадикулоневритом с парезом кистей и стоп.

Реже наблюдается развитие менингоэнцефалита (головная боль, головокружение, нарушение речи, слуха, судороги, положительный симптом Кернига, ригидность мышц затылка).

Возможны нарушения мозгового кровообращения вследствие ишемического или геморра-

Таблица 78.9. Диагностические критерии узелкового полиартериита Американской коллегии ревматологов (Lightfoot R.W. и соавт , 1990)

Диагностические критерии
1 **Потеря массы тела** на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания
2. **Сетчатое ливедо:** пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище
3. **Боль или чувствительность яичек:** боль или ощущение болезненности в яичках, не связанные с инфекцией или травмой
4 **Миалгии, слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей:** диффузные миалгии (исключая плечевой пояс или поясничную область) или слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей
5. **Мононейропатия или полинейропатия:** развитие мононейропатии, множественной моно- или полинейропатии
6. **АД диастолическое >90 мм рт.ст.:** развитие артериальной гипертензии с уровнем диастолического давления >90 мм рт.ст.
7. **Повышение уровня мочевины или креатинина в крови:** повышение в крови мочевины >40 мг% (>14,4 ммоль/л) или креатинина >15 мг% (>133 мкмоль/л), не связанное с дегидратацией или нарушением оттока мочи вследствие обструкции мочевыводящих путей
8. **Инфицирование вирусом гепатита В:** наличие в сыворотке крови поверхностного антигена вируса гепатита HBsAg или антител к вирусу гепатита В
9. **Артериографические изменения:** аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, выявляемые при ангиографии, но не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией или другими невоспалительными заболеваниями
10. **Биопсия мелких и средних артерий:** обнаружение гранулоцитов или гранулоцитов и мононуклеарных лейкоцитов в стенке артерий
Требуемое количество критериев для постановки диагноза: 3
Чувствительность критериев: 82,2% Специфичность критериев: 86,6%

https://t.me/medknigi

гического инсульта (внутримозговые геморрагии могут происходить вследствие разрыва сосудистых аневризм).

Признается также развитие дисциркуляторной энцефалопатии вследствие церебрального васкулита.

Поражение глаз характеризуется следующими изменениями, выявляемыми при офтальмоскопии: аневризмы артерий, периваскулярные инфильтраты, плазморрагии, тромбоз центральной артерии сетчатки. Клинически указанные изменения проявляются снижением остроты зрения, ощущением мелькания мушек перед глазами. При продолжительном течении заболевания и высоком артериальном давлении появляется гипертоническая ретинопатия.

Поражение яичек проявляется развитием орхита, эпидидимита (боли в яичках, увеличение яичка и придатка).

Лабораторные данные и инструментальные исследования

Общий анализ крови: лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи изменяется при поражении почек: протеинурия, микрогематурия.

Биохимический анализ крови: увеличение содержания гаптоглобина, серомукоида, фибрина, креатинина (при нарушении функции почек).

Иммунологический анализ крови не выявляет характерных изменений. Следует отметить, что в отличие от микроскопического полиангиита, с которым узелковый полиартериит очень сходен, не обнаруживаются АНЦА. Следует обратить внимание на то, что у многих больных в крови определяется HBsAg — антиген вируса гепатита В.

Возможно обнаружение в крови больных ревматоидного фактора в невысоких титрах.

Данные *ангиографии* — аневризмы и стенозы артерий среднего калибра, преимущественно в артериях почек, брыжейки, головного мозга.

В табл. 78.9 приведены **диагностические критерии узелкового полиартериита** Американской коллегии ревматологов (1990).

Болезнь Кавасаки

Болезнь Кавасаки — системный васкулит у детей с преимущественным поражением артерий среднего калибра (главным образом коронарных артерий), часто сочетающийся с поражением кожи, слизистых оболочек, лимфатических узлов (слизисто-кожно-лимфатический синдром).

Заболевание развивается у детей, обычно в возрасте до 5 лет, чаще у мальчиков, особенно монголоидной расы.

Основные клинические проявления

Начало заболевания острое, с выраженной лихорадкой, которая длится 1–2 недели, иногда дольше, но обычно не более 1 месяца.

Уже в первые 2–5 дней развивается поражение кожи и слизистых оболочек.

Поражение кожи и слизистых оболочек, конъюнктивы:

- кожная сыпь полиморфная, локализуется на туловище, проксимальных отделах нижних и верхних конечностей, в области промежности;
- кожная сыпь представлена уртикарной экзантемой с крупными эритематозными бляшками, макулопапулезными элементами, возможна везикулярная сыпь;
- покраснение и отечность (не всегда) кожи ладоней и подошв, что сопровождается резкой болезненностью и даже ограничением движений в мелких суставах кистей и стоп; через 2–3 недели в местах покраснения кожи начинается ее шелушение;
- поражение губ и языка: губы покрасневшие, отечные, сухие, потрескавшиеся, могут кровоточить; язык диффузно гиперемирован («малиновый»); миндалины увеличены и гиперемированы;
- конъюнктива обоих глаз гиперемирована, возможна повышенная светочувствительность; конъюнктивит может сочетаться с передним увеитом; изменения со стороны глаз продолжаются 2–3 недели.

Характерна **лимфаденопатия** — у 50–70% наблюдается одно- или двустороннее болезненное увеличение шейных лимфатических узлов до 1,5–2 см в диаметре.

Поражение сердечно-сосудистой системы — важнейшее проявление заболевания, наблюдается у 30–50% и характеризуется следующими проявлениями:

- *поражение коронарных артерий*, появление их аневризм или эктазий, у некоторых больных отмечается в последующем кальцификация коронарных артерий и их окклюзия. Указанные изменения могут быть распознаны с помощью спиральной компьютерной томографии, ЭхоКГ, коронарографии. Поражение коронарных артерий может проявляться сильными болями в области сердца, ишемическими изменениями ЭКГ. Однако следует отметить, что у большого числа больных и особенно при небольших

https://t.me/medknigi

Таблица 78.10. Классификационные (диагностические) критерии болезни Кавасаки (Kawasaki T. и соавт., 1976)

Диагностические критерии
1. **Лихорадка.** Длительность от 1 до 2 недель, резистентная к антибиотикам
2. **Двусторонняя конъюнктивальная инъекция** (двусторонний конъюнктивит)
3. **Изменения губ и ротовой полости:** - эритема или трещины губ - выступающие сосочки языка («малиновый язык») - диффузная инъецированность (гиперемия) слизистой полости рта и глотки
4. **Изменения периферических отделов конечностей** - пальмарная и/или плантарная эритема (эритема ладоней и подошв) (начальная стадия) - индуративный отек кистей и/или стоп (3-5-й день) - пластинчатое шелушение кончиков пальцев (2-3-я неделя)
5. **Полиморфная экзантема** на туловище без пузырьков и корочек
6. **Шейная лимфаденопатия.** Острая негнойная шейная лимфаденопатия (один из узлов должен быть >1,5 см)
Требуемое количество критериев для постановки диагноза: критерий №1 + 4 критерия из №2-6

размерах коронарных аневризм, а также в начальном периоде заболевания поражение коронарных артерий может не давать значимой клинической симптоматики. Интересно, что нередко аневризматические изменения коронарных артерий могут исчезать через 1–2 года, стенотические изменения могут сохраняться и не сопровождаться клинической симптоматикой. Вместе с тем, описаны случаи нестабильной стенокардии и даже инфаркта миокарда вследствие поражения коронарных артерий у детей при синдроме Кавасаки.

В. И. Мазуров (2008) приводит следующие факторы риска развития патологии коронарных артерий: возраст больного менее 1 года, мужской пол, лихорадка более 14 дней, рецидивирующая лихорадка, анемия (Hb<100 г/л), лейкоцитоз более 30×10^9/л, высокий уровень С-РБ, ишемические изменения на ЭКГ;

- *миокардит* может быть легко протекающим, без яркой клинической картины и недостаточности кровообращения, но может быть и тяжелое течение с кардиомегалией, сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма (в некоторых случаях впоследствии миокардит может даже принимать хроническое течение);
- *перикардит* развивается редко, у некоторых больных появляется выпот в полости перикарда, в последующем спонтанно исчезающий;
- возможен *эндокардит*, однако клинические проявления его выражены нечетко, вальвулит аортального и митрального клапанов приводит к формированию недостаточности клапана аорты и недостаточности митрального клапана; вальвулит распознается с помощью эхокардиографии и характеризуется, прежде всего, уплотнением створок клапанов.

В практическом плане важно выделение периодов болезни Кавасаки, так как выраженность поражения сердечно-сосудистой системы (в первую очередь коронарных артерий) имеет четкую хронологическую связь с периодами заболевания.

Выделяют следующие **периоды болезни Кавасаки:**
I — острый — до 12 дней;
II — 12–25 дней;
III — 28–36 дней;
IV A — от 40 дней до 6 мес.;
IV B — от 7 мес. до 6 лет.

Поражение сердечно-сосудистой системы в зависимости от периодов болезни можно представить следующим образом.

I стадия — васкулит микрососудов и мелких артерий, острый периваскулит и эндартериит трех основных коронарных артерий; перикардит, миокардит или эндокардит с вальвулитом.

II стадия — панваскулит коронарных артерий с образованием аневризм и тромбозов, нередко миокардит, перикардит, эндокардит.

III стадия — уменьшение признаков воспаления в микроциркуляторном русле на фоне грануляций в сосудистой стенке.

IV стадия — рубцевание и стеноз коронарных артерий.

Известны следующие возможные **осложнения болезни Кавасаки**:

- острый панкреатит;
- водянка желчного пузыря;
- поражение дыхательной мускулатуры и тяжелая дыхательная недостаточность;
- аневризмы бедренной, подвздошной, почечной, плечевой артерии;
- развитие ДВС-синдрома.

Лабораторные данные

Общий анализ крови: анемия, лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитоз, увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи: протеинурия, микрогематурия.

https://t.me/medknigi

Таблица 78.11. Другие критерии болезни Кавасаки

Критерии
1. Кардит, особенно миокардит и перикардит
2. Диарея
3. Артралгия или артрит
4. Легкая желтуха
5. Асептический менингит
6. Изменения в анализах крови:
• лейкоцитоз
• анемия
• увеличение СОЭ
• увеличение С-реактивного белка
• увеличение α_2-глобулина
• отрицательный АСЛ-О
• небольшое увеличение сывороточных аминотрансфераз
7. Протеинурия или увеличение количества лейкоцитов в осадке мочи

Биохимический анализ крови: снижение липопротеинов высокой плотности, возможно увеличение уровня аланиновой аминотрансферазы, альфа-амилазы (при развитии панкреатита).

Коагулограмма: в первые 3 недели — признаки гиперкоагуляции (увеличение фактора VIII, фибриногена, тромбоцитов, снижение фибринолитической активности и уровня антитромбина III), возможно появление продуктов деградации фибрина и фибринмономеров (маркеров ДВС-синдрома).

Иммунограмма: в 1-й месяц от начала заболевания отмечается увеличение содержания в крови IgG, IgA, IgM, а у 25—30% больных — IgE, возможно снижение количества Т-лимфоцитов.

Диагностические критерии заболевания разработаны Кавасаки в 1976 г. и представлены в **табл. 78.10**.

В **табл. 78.11** представлены критерии, не являющиеся классификационными, но способствующие распознаванию болезни Кавасаки.

Прогноз болезни Кавасаки для жизни можно считать сравнительно благоприятным, однако все же летальность может достигать 2%. Наиболее частыми причинами смерти являются тяжелый миокардит, тяжелые нарушения сердечного ритма, разрывы аневризм коронарных артерий, тяжелые нарушения коронарного кровообращения, в том числе инфаркт миокарда. Внезапная смерть обусловлена фатальными сердечными аритмиями или асистолией.

Системные васкулиты с преимущественным поражением сосудов крупного калибра

Гигантоклеточный (височный) артериит

Гигантоклеточный (височный) артериит (болезнь Хортона) — системный гранулематозный васкулит с преимущественным поражением аорты и ее крупных ветвей с вовлечением экстракраниальных отделов сонной артерии (преимущественно височной артерии).

Заболевание развивается обычно у больных в возрасте старше 50 лет, чаще болеют женщины. Очень часто гигантоклеточный артериит сочетается с ревматической полимиалгией (об этом заболевании см. отдельную главу).

Основные клинические проявления

Клинические признаки гигантоклеточного артериита Хортона можно подразделить на 3 группы симптомов:

- общие (конституциональные) проявления;
- сосудистые симптомы, обусловленные поражением определенных артерий;
- другие симптомы.

Общие (конституциональные) признаки не являются специфичными и могут наблюдаться как при других системных васкулитах, так и при ряде других заболеваний. Общие симптомы включают субфебрильную или фебрильную лихорадку (она может быть длительной), выраженную потливость, слабость, исчезновение аппетита, снижение массы тела (до 10 кг и более за несколько месяцев). Такая симптоматика требует проведения дифференциальной диагностики со злокачественными заболеваниями.

Сосудистые симптомы обычно обусловлены поражением определенных артерий.

- Поражение *височных артерий* является характернейшим признаком заболевания и проявляется резчайшими головными болями (двусторонними) в височных областях, в лобной и теменной зонах, резко усиливающимися при пальпации и перкуссии черепа, надевании и ношении головного убора. Височные артерии набухшие, резко болезненны при пальпации, пульсация их ослаблена. Височные артерии напоминают плотные, извитые тяжи.
- Поражение *наружной сонной артерии* проявляется нарушением глотания, снижением слуха, отеком соответствующей половины лица или всего лица.

https://t.me/medknigi

- Поражение *верхнечелюстной артерии* выражается в болях и чувстве усталости жевательных мышц при жевании (симптом «перемежающейся хромоты» жевательных мышц), нередко зубной боли, «перемежающейся хромоте» языка (боли в языке при длительном жевании пищи и разговоре, возможно даже появление дизартрии) при поражении артерии, кровоснабжающей язык.
- Поражение *затылочной артерии* проявляется болью в затылочной области и усилением ее при пальпации этой области.
- Поражение *артерий, кровоснабжающих глазное яблоко и глазные мышцы*, приводит к тяжелому нарушению зрения (вплоть до слепоты в ряде случаев), диплопии, ишемическому хориоретиниту, эписклериту, склериту, нарушению функции глазодвигательных мышц, иногда птозу, косоглазию.
- Поражение *аорты* (наиболее часто грудного ее отдела) и отходящих от нее крупных ветвей характеризуется развитием аортита, аневризмы аорты, недостаточности клапана аорты, ишемией миокарда вплоть до развития инфаркта миокарда в связи с нарушением коронарного кровотока.

Другие симптомы. Нередко развивается симметричный, серонегативный по ревматоидному фактору полиартрит, напоминающий ревматоидный. Однако все-таки чаще наблюдаются артриты коленных, лучезапястных и голеностопных суставов, реже — проксимальных межфаланговых и плюснефаланговых суставов. Возможно развитие моноолигоартрита.

Очень редко больных беспокоит кашель.

Как указывалось раньше, практически у 50–60% больных одновременно имеется ревматическая полимиалгия (ее диагностические критерии представлены в отдельной главе — «Лечение ревматической полимиалгии»).

Н. В. Бунчук (1992) выделил следующие **варианты начала височного артериита**, знание которых облегчает диагностику этого заболевания.

1. Гигантоклеточный (височный) артериит (ГКА) с яркими признаками темпорального артериита (классический ГКА).
2. ГКА с клинически скрыто протекающими признаками темпорального (височного) артериита (биопсия височной артерии выявляет типичные гистологические изменения).
 2.1. ГКА с преобладанием признаков ревматической полимиалгии.
 2.2. ГКА с преобладающими признаками поражения артерий экстракраниальной локализации.
 2.2.1. ГКА с преобладанием нарушения зрения.
 2.2.2. ГКА с преобладанием признаков поражения аорты или ее магистральных ветвей.
 2.3. ГКА с преимущественно общими симптомами («оккультный» ГКА).
3. ГКА с отсутствием клинических и морфологических признаков темпорального артериита («обезглавленный» ГКА).

Лабораторные данные

Общий анализ крови: анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ (иногда до 50–80 мм/ч).

Биохимический анализ крови: увеличение гаптоглобина, серомукоида, фибрина, повышение уровня С-реактивного белка, ИЛ-6.

Иммунологическое исследование крови: выявляются антиэндотелиальные антитела (у 30% больных), антитела к фосфолипидам (у 8–60% больных при отсутствии антифосфолипидного синдрома), сниженный уровень CD8+ Т-лимфоцитов.

Данные *гистологического исследования биоптата височных артерий:* наиболее характерны грануле-

Таблица 78.12. Классификационные (диагностические) критерии гигантоклеточного артериита Американской коллегии ревматологов (Hunder G.G. и соавт., 1990)

Диагностические критерии
1. **Возраст** в момент начала заболевания ≥ 50 лет. Развитие симптоматики или начало заболевания в возрасте 50 лет или старше
2. **Появление «новых» головных болей.** Появление ранее не отмечавшихся головных болей или новый тип локализации головных болей
3. **Патология височной артерии.** Болезненность при пальпации височной артерии или снижение ее пульсации, не связанное с атеросклерозом шейных артерий
4. **Повышение СОЭ.** Увеличение СОЭ ≥ 50 мм/ч (по методу Westergren)*
5. **Патологические изменения в биоптате височной артерии.** Наличие признаков васкулита с преимущественно мононуклеарноклеточной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с гигантскими многоядерными клетками
Требуемое количество критериев для постановки диагноза: 3.
Чувствительность критериев: 93,5% Специфичность критериев: 91,2%

**Примечание:* верхняя граница нормы СОЭ по Вестергрену рассчитывается по формуле: для женщин = (возраст + 10)/2, для мужчин = возраст/2

https://t.me/medknigi

матозные изменения с наличием гигантских многоядерных клеток, поражается преимущественно средний слой височной артерии, в нем образуются гранулемы и инфильтраты, состоящие из мононуклеарных клеток (лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки) и гигантских многоядерных клеток, отмечается некроз гладкомышечных клеток, деструкция внутренней эластичной мембраны, утолщение, фиброз интимы.

Инструментальные исследования

МРТ выявляет воспалительные изменения в грудном отделе аорты, возможно формирование аневризмы.

Классификационные (диагностические) критерии гигантоклеточного артериита, разработанные Американской коллегией ревматологов, представлены в **табл. 78.12**.

Важно также учесть большое диагностическое значение еще и других критериев, не отраженных в таблице — это «перемежающаяся хромота» при жевании, глотании, разговоре, болезненность черепа или наличие узелков при пальпации кожи черепа (вне височных или других краниальных артерий).

Неспецифический аортоартериит

Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу) — это системный васкулит, характеризующийся хроническим гранулематозным воспалением аорты и ее главных ветвей, что приводит к развитию стенозов и окклюзий артерий с последующим ишемическим повреждением кровоснабжаемых ими органов и тканей. Описано Такаясу М. в 1908 г.

Чаще всего болеют молодые женщины в возрасте до 40 лет.

Для лучшего понимания клинических проявлений и диагностики заболевания важно указать на 4 анатомических типа заболевания:

- *1 тип* — поражение дуги аорты и отходящих от нее артерий, при этом варианте одновременно часто поражается левая подключичная и общая сонная артерия;
- *2 тип* — изолированное поражение грудного и/или брюшного отдела аорты и их ветвей;
- *3 тип* — поражение дуги аорты и/или ее ветвей в сочетании с поражением грудного или брюшного отдела аорты;
- *4 тип* —поражение основного ствола легочной артерии или ее ветви в сочетании (или без него) с любым из первых трех вариантов.

Патоморфологические изменения коррелируют со стадией. В ранней стадии заболевания имеет место гранулематозный артериит, при этом в гранулемах доминируют мононуклеарные клетки (лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги), могут встречаться в небольшом количестве гигантские многоядерные клетки. Патологический воспалительный процесс на этой стадии локализуется преимущественно в адвентиции и в средней оболочке пораженных сосудов. В последующем по мере прогрессирования заболевания разрушаются эластические волокна, наступает некроз гладкомышечных клеток, постепенно утолщается интима и средняя оболочка сосуда, что связано с развитием соединительной ткани, пролиферацией гладкомышечных клеток. В конечной стадии наблюдается фиброз интимы, адвентиции, стенка сосуда утолщается, формируются сегментарные стенозы и окклюзии.

Клинические особенности заболевания

В ранней стадии неспецифического аортоартериита доминируют общие неспецифические синдромы: общая слабость, длительная лихорадка, миалгии, полиартралгии, головная боль, похудание, в редких случаях — узловатая эритема, преходящие кожные сыпи, сетчатое ливедо, феномен Рейно, преходящие нарушения зрения. У некоторых больных развивается недеформирующий артрит с поражением преимущественно крупных суставов.

Развернутая клиническая стадия имеет яркие проявления, обусловленные ишемией органов и тканей, и может быть представлена следующими синдромами.

Синдром поражения экстракраниальных и интракраниалных артерий — головокружения, головные боли, шум в голове, обмороки, снижение остроты зрения, систолический шум в проекции сонной артерии.

Синдром отсутствия или ослабления пульса на одной из лучевых артерий (pulsus differens) обычно обусловлен поражением дуги аорты и подключичной артерии, может сопровождаться асимметрией артериального давления.

Синдром артериальной гипертензии обусловлен поражением почечных артерий или стенозированием аорты в нисходящем грудном отделе. При стенозировании аорты может нарушаться кровообращение в нижних конечностях, стопы становятся холодными, появляется синдром перемежающейся хромоты.

Синдром относительной недостаточности клапана аорты, обусловленный расширением

Таблица 78.13. Классификационные (диагностические) критерии неспецифического аортоартериита Американской коллегии ревматологов (Arend W.P. и соавт., 1990)

Диагностические критерии
1. Возраст на момент начала заболевания ≤40 лет
2. Перемежающаяся хромота в конечностях. Развитие или нарастание слабости и дискомфорта в мышцах одной или более конечностей во время движений в них, особенно верхних конечностей
3. Ослабление пульса на плечевой артерии. Ослабление пульсации на одной или обеих плечевых артериях
4. Разница в артериальном давлении >10 мм рт.ст. Разница систолического АД на руках >10 мм рт.ст.
5. Сосудистый шум над подключичными артериями или аортой
6. Патологическая ангиограмма. Сужение или окклюзия аорты, ее главных ветвей или крупных проксимальных отделов верхних или нижних конечностей, не обусловленные атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией или другими причинами; изменения обычно фокальные, сегментарные
Требуемое количество критериев для диагноза: 3
Чувствительность: 90,5%, специфичность: 97,8%

аорты, может сопровождаться кардиалгией, гипертрофией левого желудочка, в последующем возможно развитие сердечной недостаточности. При недостаточности клапана аорты появляется систолический шум во II межреберье справа, развивается систолическая артериальная гипертензия и снижение диастолического давления.

Синдром ишемии миокарда обусловлен поражением дуги аорты и устья коронарных артерий, что клинически может проявиться стенокардией, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью. Развитие ишемического синдрома обусловлено не столько воспалением коронарных артерий (это бывает не часто), а поражением и воспалением дуги аорты, в том числе в том месте, где отходят устья коронарных артерий.

Синдром поражения легочной артерии проявляется одышкой, болями в грудной клетке, часто кровохарканием, развитием правожелудочковой недостаточности. Появление кровохаркания указывает на развитие инфаркта легкого.

Поражение глаз наблюдается почти в 60% случаев и проявляется сужением полей зрения, снижением остроты зрения, диплопией. При окклюзии центральной артерии сетчатки возможна потеря зрения на один глаз. При офтальмоскопии часто выявляются признаки ишемической ретинопатии.

Абдоминальный синдром развивается при поражении брюшной аорты и устий отходящих от нее артерий и характеризуется интенсивными болями в животе приступообразного характера, рвотой, диареей. Над брюшной аортой часто удается выслушать систолический шум.

Ренальный синдром. Почечные артерии могут вовлекаться в патологический процесс, что проявляется протеинурией, гематурией. Возможен тромбоз почечной артерии с развитием инфаркта почки. Описано развитие быстропрогрессирующего гломерулонефрита с нарастающей почечной недостаточностью.

Лабораторные данные и инструментальные исследования

Общий анализ крови: нормоцитарная анемия, лейкоцитоз, небольшой тромбоцитоз, увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи: протеинурия, микрогематурия (при поражении артерий почек).

Биохимический анализ крови: увеличение гаптоглобина, серомукоида, α_2- и γ-глобулина, фибрина и фибриногена.

Ангиография является основным инструментальным методом диагностики заболевания и позволяет выявить наличие аневризм, сужения и окклюзии пораженных артерий.

Наиболее информативным инструментальным методом является *магнитно-резонансная томография сосудов с контрастированием.* Этот метод выявляет сужение аорты и ее ветвей, артерий, нарушение в них кровотока.

Диагностические критерии

Диагностические критерии неспецифического аортоартериита (болезни Такаясу), предложенные Американской коллегией ревматологов, представлены в **табл. 78.13**. В **табл. 78.14** приведены критерии для клинического диагноза неспецифического аортоартериита (Ishikawa K. и соавт., 1988).

Системные васкулиты со смешанным поражением сосудов мелкого, среднего и крупного калибра

Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета — системный гранулематозно-некротизирующий васкулит с поражением сосудов любого калибра, но преимущественно мелких сосудов, характеризующийся рецидивирующим

https://t.me/medknigi

Таблица 78.14. Критерии для клинического диагноза неспецифического аортоартериита (Ishikawa K. и соавт., 1988)

Критерии	Определение
Обязательный: Возраст менее 40 лет	Возраст больного менее 40 лет при установлении диагноза или наличие в возрасте до 40 лет (длительность 1 мес. и более) следующих характерных признаков: большие: 1) отсутствие или различие артериального пульса на верхних конечностях; 2) невозможность измерения систолического АД на верхних конечностях или его различие более 10 мм рт.ст.; 3) быстрая утомляемость или боль в верхних конечностях при физической нагрузке; малые: 1) необъяснимая лихорадка, увеличение СОЭ; 2) боли в шее; 3) преходящие нарушения зрения, потеря зрения, обмороки; 4) одышка, сердцебиение или их сочетание; артериальная гипертензия (АГ), аортальная недостаточность
Большие:	
1. Поражение средней части левой подключичной артерии	Значимый стеноз или окклюзия средней части (от 1 см проксимальнее и до 3 см дистальнее отверстия правой позвоночной артерии) левой подключичной артерии, подтвержденные ангиографией
2. Поражение средней части правой подключичной артерии	Значимый стеноз или окклюзия средней части (от 1 см проксимальнее и до 3 см дистальнее отверстия правой позвоночной артерии) правой подключичной артерии, подтвержденные ангиографией
Малые:	
1. Увеличение СОЭ	Повторные необъяснимые эпизоды увеличения СОЭ более 20 мм/ч при осмотре больного или в *анамнезе*
2. Болезненность сонных артерий	Одно- или двусторонняя болезненность при пальпации сонных артерий, исключая болезненность мышц шеи
3. АГ	Повторные эпизода повышения АГ более 140/90 мм рт.ст. на руках или более 160/90 мм рт.ст. на ногах в возрасте менее 40 лет на момент осмотра или в анамнезе
4. Аортальная регургитация или расширение корня аорты	Аортальная недостаточность или расширение корня аорты, подтвержденные при аускультации, ангиографии, допплерографии
5. Поражение легочной артерии	Окклюзия долевых или сегментарных ветвей легочной артерии или их эквиваленты, подтвержденные при ангиографии, сцинтиграфии; стеноз, аневризма, изменения просвета легочного ствола, легочной артерии (односторонние или двусторонние)
6. Поражение левой общей сонной артерии	Стеноз или окклюзия средней части левой общей сонной артерии на протяжении 5 см, начиная от точки на 2 см дистальнее ее отверстия, подтвержденные при ангиографии
7. Поражение дистального участка брахиоцефального ствола	Стеноз или окклюзия дистальной трети брахиоцефального ствола, подтвержденные при ангиографии
8. Поражение нисходящей аорты	Сужение, дилатация, аневризма или изменение просвета нисходящей аорты, а также любые их сочетания, подтвержденные при ангиографии
9. Поражение брюшной аорты	Сужение, дилатация, аневризма или изменение просвета брюшного отдела аорты, а также любые их сочетания, без поражения ее подвздошного сегмента, подтвержденные при ангиографии

эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки полости рта, половых органов, частым вовлечением глаз, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта.

Заболевание описано турецким профессором-дерматологом Бехчетом в 1937 году, наиболее часто встречается в средиземноморских странах, в Японии, Корее, Китае. Болезнь Бехчета развивается обычно на третьем десятилетии жизни, чаще у мужчин, чем у женщин.

https://t.me/medknigi

Основные клинические проявления

Поражение слизистой оболочки полости рта и гениталий. Как правило, болезнь Бехчета начинается с рецидивирующего афтозного стоматита. На слизистой оболочке полости рта в различных участках появляются афты. *Афты* — это эрозии различных размеров и формы, покрытые фибрином и окруженные гиперемированным воспалительным ободком. Афты могут быть единичными или множественными и могут переходить в болезненные язвы, которые имеют тенденцию к увеличению. Важно отметить, что в начальных стадиях болезни у многих больных афты и язвенные поражения слизистой оболочки полости рта долгое время могут быть единственным проявлением заболевания.

Второй характерный признак заболевания, в том числе в начальном периоде — *язвы половых органов*, чаще одиночные, но бывают и множественные. Язвы овальные или округлые, дно язв желто-красного цвета, язвы четко отграничены от окружающей ткани, могут в последующем оставлять после себя рубцы.

Типичная локализация язв у мужчин — половой член, мошонка, у женщин — большие и малые половые губы, у мужчин и женщин язвы могут располагаться также и в перианальной области.

У мужчин возможно развитие *эпидидимита*, что может быть в дальнейшем причиной бесплодия.

Поражение кожи. Изменения кожи наблюдаются у 80–90% больных и характеризуются *высыпаниями* папулезными, пустулезными, узелковыми, угреподобными. У некоторых больных наблюдается *пурпура*, *гангренозная пиодермия*. Многие ревматологи считают характерной особенностью болезни Бехчета появление *узловатой эритемы* на передней поверхности голеней, на лодыжках, реже на верхних конечностях, туловище.

Чрезвычайно характерным признаком болезни является *тест патергии*, который наблюдается у 25–75% больных.

Методика постановки теста патергии: на наружной стороне предплечья в четырех точках делают уколы стерильной иглой большого диаметра. Через 24–48 часов в месте уколов возникают папулы или стерильные пустулы размером 2 мм в диаметре, окруженные ободком гиперемии. Папулы исчезают через 3–4 дня. Механизм положения положительного теста патергии — повышенный хемотаксис нейтрофилов и тучных клеток с выделением медиаторов воспаления в области травмы кожи иглой.

Поражение глаз — важнейшее и тяжелое клиническое проявление болезни Бехчета, наблюдается у 50–60% больных, чаще всего на 3–4 году болезни, реже — в начальном периоде.

Формы глазной патологии при болезни Бехчета:

- *передний увеит* (иридоциклит) с поражением радужки и цилиарного тела;
- *задний увеит* (хориоретинит) с васкулитом сетчатки, папиллитом, отеком макулы;
- *панувеит* — сочетание переднего и заднего увеита с поражением стекловидного тела.

В некоторых случаях развивается тромбоз вен сетчатки, вторичная глаукома, реже — катаракта.

Поражение органа зрения, особенно задний увеит, приводит к снижению остроты зрения и, к сожалению, нередко даже к слепоте.

Поражение суставов характеризуется развитием асимметричного моно- или олигоартрита, чаще всего вовлекаются коленные и голеностопные суставы, реже — суставы лучезапястные, плечевые, мелкие суставы кистей и стоп. Важно отметить, что артриты не сопровождаются эрозированием суставных поверхностей и развитием деформаций и очень редко принимают хроническое течение, обычно они длятся 2–4 месяца.

Поражение желудочно-кишечного тракта заключается в развитии язв и афт в толстой кишке, прежде всего в слепой и подвздошной. Основными клиническими проявлениями патологии желудочно-кишечного тракта являются боли в животе, вздутие живота, запор или диарея. Возможны кишечные кровотечения и перфорации язв кишечника с клиникой перитонита. Реже наблюдается язвенное поражение слизистой оболочки пищевода с последующим формированием стриктуры пищевода.

Поражение нервной системы — одно из тяжелых проявлений болезни Бехчета, наблюдается у 10–30% больных. Различают следующие виды поражения нервной системы:

- *диссеминированный менингоэнцефалит*, обусловленный васкулитом мелких сосудов головного мозга (психоэмоциональные нарушения, неадекватное поведение, апатия, сонливость, парезы, нарушение функций тазовых органов, гиперкинезы, пирамидные симптомы); в ликворе —цитоз и повышение уровня белка;
- *тромбоз венозных синусов головного мозга*, чаще он локализуется в сагиттальном или поперечном синусах, проявляется сильными головными болями, головокружением, иногда эпилептическими припадками, очаговой неврологической симптоматикой (парез отводящего нерва), отеком соска зрительного нерва. Верификация тромбоза венозных синусов про-

Таблица 78.15. Классификационные (диагностические) критерии болезни Бехчета Международной исследовательской группы по изучению болезни Бехчета (1990)

Диагностические критерии
Большие критерии:
Рецидивирующие язвы ротовой полости
Малые афты, большие афты или герпетиформные изъязвления, наблюдаемые врачом или пациентом, рецидивирующие по меньшей мере 3 раза за один 12-месячный период
Другие критерии:
1. Рецидивирующие язвы половых органов
Афтозные язвы или рубцы, наблюдаемые врачом или пациентом
2. Поражение глаз
Передний увеит, задний увеит, хлопья в стекловидном теле при исследовании щелевидной лампой или васкулит сетчатки, наблюдаемый офтальмологом
3. Поражение кожи
Узловатая эритема, наблюдаемая врачом или пациентом, или псевдофолликулит или папуло-пустулезное поражение, или акнеподобные узелки, наблюдаемые врачом в постподростковом периоде у пациентов, не получающих кортикостероидную терапию
4. Положительный тест на наличие патергии, оцененный врачом через 24-48 ч. Развитие стерильных пустул на коже в местах укола иглой
Требуемое количество критериев, необходимых для постановки диагноза:
1 большой критерий + 2 других критерия
Чувствительность критериев: 91%
Специфичность критериев: 96%
Другие малые критерии, наличие которых не требуется в качестве классификационных критериев, но которые свидетельствуют в пользу болезни Бехчета:
• подкожный тромбофлебит – тромбоз глубоких вен голени
• эпидидимит
• артериальная окклюзия или/и аневризма
• поражение центральной нервной системы
• артралгия / артрит
• наличие болезни Бехчета у родственников
• гастроинтестинальные симптомы

изводится с помощью магнитно-резонансной ангиографии.

Поражение сосудов может проявиться клиникой *артериальных и венозных тромбозов* различной локализации приблизительно у 10–30% больных и, конечно, ухудшает прогноз заболевания.

Поражение легких — сравнительно редкое проявление болезни Бехчета, наблюдается у 1,5–15% больных. Возможно развитие аневризм легочной артерии, узелков в легочной паренхиме, иногда формирование полостей в легких, экссудативный плеврит.

Поражение почек — встречается редко. Описано развитие гломерулонефрита с изолированной протеинурией, микрогематурией.

Лабораторные данные

Общий анализ крови: умеренно выраженная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи: изменяется при вовлечении почек, появляются протеинурия, микрогематурия.

Биохимический анализ крови: увеличение содержания гаптоглобина, серомукоида, неоптерина, α_2-макроглобулина, α_1-антитрипсина.

Иммунологический анализ крови: повышено содержание иммуноглобулинов, особенно IgA, появляются циркулирующие иммунные комплексы, может определяться ревматоидный фактор, иногда появляются криоглобулины.

Диагностические критерии

В **табл. 78.15** представлены диагностические критерии болезни Бехчета, разработанные Международной исследовательской группой по изучению болезни Бехчета в 1990 г.

Облитерирующий тромбангиит

Облитерирующий тромбангиит (болезнь Винивартера-Бюргера) — системный васкулит, протекающий с поражением сосудов крупного, среднего и мелкого калибра, но преимущественно с вовлечением артерий среднего и мелкого калибра и вен нижних и верхних конечностей.

Морфологические изменения в пораженных артериях и венах характеризуются воспалительной инфильтрацией стенок сосудов, образованием в сосудах тромбов и последующей облитерацией сосудов.

Заболевание развивается преимущественно у молодых курящих мужчин в возрасте до 40 лет.

Основные клинические проявления

Общие симптомы, такие как повышение температуры тела, артралгии, миалгии, бывают редко. Уже в начальном периоде появляются субъективные и объективные признаки поражения артерий нижних конечностей.

https://t.me/medknigi

Таблица 78.16. Классификационные (диагностические) критерии облитерирующего тромбангиита, предложенные Mozez M. и соавт. (1970)

Диагностические критерии
Большие критерии:
Ишемия нижних конечностей у молодых, курящих, взрослых лиц без признаков гиперлипидемии или сахарного диабета, без признаков определенного заболевания соединительной ткани, гемопатии или тромбоэмболической патологии
Малые критерии:
1. Рецидивирующий или мигрирующий тромбофлебит
2. Феномен Рейно
3. Ишемия верхних конечностей
Необходимое количество критериев для постановки диагноза:
1 большой + 2 малых

Больные жалуются на боли в икроножных мышцах на стороне поражения при ходьбе, успокаивающиеся в покое (симптом перемежающейся хромоты), ощущение зябкости и онемения пальцев стоп, жжение в области подошвы, слабость в ногах. Все указанные ощущения усиливаются при ходьбе.

При осмотре нижних конечностей обращает на себя внимание сухость кожи, она кажется холодной на ощупь, стопы могут быть бледными (иногда бледно-синюшными), появляются болезненные, плохо заживающие эрозии, язвы, некрозы кожи дистальных отделов пальцев стоп, особенно возле ногтей. **Повреждения кожи** возникают после малейших травм. По мере дальнейшего прогрессирования нарушения кровотока развивается гангрена стопы, при этом боли в стопе становятся интенсивными, нарастают симптомы интоксикации, повышается температура тела.

Характерный признак заболевания — сначала ослабление, а затем исчезновение пульсации на артериях стопы a. tibialis posterior и a. dorsalis pedis.

В очень редких случаях поражаются артерии верхних конечностей и тогда появляются симптомы ишемии кистей с развитием трофических нарушений и некрозов аналогично поражению нижних конечностей, при этом соответственно наблюдается ослабление или исчезновение пульса на лучевой артерии.

Приблизительно в 15–18% случаев наблюдается также тромбофлебит поверхностных или глубоких вен голени с соответствующей клинической картиной (голень становится отечной, воспаленные вены пальпируются в виде плотных, шероховатых болезненных тяжей, кожа над ними резко гиперемирована, может быть горячей на ощупь). Тромбофлебит вен может осложниться тромбоэмболией легочной артерии.

Таблица 78.17. Диагностические критерии облитерирующего тромбангиита (Н.П.Шилкина и соавт., 1994)

Критерий	Определение	Баллы
1. Мужской пол		3
2. Возраст дебюта	Развитие симптомов болезни в возрасте <45 лет	2
3. Курение	Курение не менее 20 сигарет в день в течение 10 и более лет	2
4. Снижение пульсации на тыльной артерии стопы	Снижение пульсации на одной или обеих тыльных артериях стоп	3
5. Перемежающаяся хромота нижних конечностей	Боли, слабость или дискомфорт мышц одной или обеих нижних конечностей	4
6. Трофические язвы	Вновь возникшие или рецидивирующие изъязвления кожи на нижних конечностях	2
7. Тромбофлебиты	Мигрирующие, вновь возникшие или рецидивирующие тромбофлебиты на конечностях, преимущественно нижних	2
8. Биопсия: деструктивно-продуктивный васкулит	Деструктивно-продуктивные или продуктивные тромбоваскулиты средних и мелких артерий и вен	3
9. Допплерографические изменения	Сужение или окклюзия дистальных артерий конечностей при допплерографическом исследовании	5

Достоверный облитерирующий тромбангиит – сумма баллов 10 и более при подтверждении биопсией или допплерографией

Вероятный облитерирующий тромбангиит – сумма баллов не менее 8-9

https://t.me/medknigi

Поражение внутренних органов при облитерирующем тромбангиите бывает редко. Висцеральная симптоматика появляется при вовлечении в патологический процесс коронарных артерий (стенокардия, инфаркт миокарда), почечных артерий (вазоренальная гипертония, инфаркт почки), абдоминальных артерий (ишемическая болезнь кишечника, тромбоз мезентериальных артерий вызывает развитие некроза кишечника), церебральных артерий (ишемический инсульт).

Лабораторные данные

Общий анализ крови: непостоянно — лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Биохимический анализ крови: возможно повышение острофазовых показателей: серомукоида, гаптоглобина, С-РБ.

Иммунологический анализ крови: увеличение уровня IgA (у 50% больных).

Инструментальные исследования

Ангиография артерий нижних и верхних конечностей — важнейший метод диагностики, на ранних стадиях выявляются множественные сегментарные стенозы сосудов, неровность внутренней стенки артерий. В последующем по мере прогрессирования тромбангиита выявляются окклюзии сосудов, характерно также развитие коллатералей.

Важным методом диагностики является *допплерография*, позволяющая установить состояние кровотока и выявить тромбы в пораженных артериях.

Диагностические критерии

В **табл. 78.16** представлены диагностические критерии облитерирующего тромбангиита, предложенные Mozez M. и соавт. в 1970 г.

Заслуживают внимания диагностические критерии облитерирующего тромбангиита, разработанные Н. П. Шилкиной и соавт. (1994), представленные в **табл. 78.17**.

Общие принципы лечения больных системными васкулитами

Лечение системных васкулитов — трудная и ответственная задача, требующая предварительной уверенной диагностики (см. выше) и дифференцированного подхода к лечению отдельных нозологических форм. Вместе с тем существуют и общие принципы лечебных мероприятий.

Цели лечения системных васкулитов:

- подавление активного воспалительного процесса и, следовательно, достижение и дальнейшее поддержание клинико-лабораторной ремиссии;
- предотвращение необратимого стойкого поражения жизненно важных органов, что предполагает в большинстве случаев длительное непрерывное лечение;
- уменьшение риска и профилактика обострений заболевания;
- увеличение продолжительности жизни больных;
- сохранение удовлетворительного качества жизни и трудоспособности больных.

В Национальном руководстве России «Ревматология» (2008) выделяются 3 этапа лечения системных васкулитов:

- **индукция ремиссии** (длительность терапии может достигать 3–6 месяцев); ремиссия достигается применением глюкокортикостероидов, цитостатиков, комбинированной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками, в ряде случаев с целью достижения ремиссии применяют внутривенное введение иммуноглобулина, плазмаферез; в последние годы нередко применяют биологические препараты (инфликсимаб и др.);
- **эскалационная терапия** — применяется, как правило, при тяжелом течении системных некротизирующих васкулитов (узелкового полиартериита, микроскопического полиангиита, гранулематоза Вегенера) с нарушением функции почек, диффузным альвеолитом с геморрагиями. Эскалационная терапия обычно включает программную пульс-терапию преднизолоном и циклофосфамидом, сеансы плазмафереза;
- **поддержание ремиссии** (2–5 лет) — выполнение этого этапа осуществляется путем проведения индивидуальной поддерживающей терапии цитостатиками (чаще всего метотрексатом, азатиоприном или другими) в комбинации с глюкокортикоидами в течение длительного времени в зависимости от нозологического варианта системного васкулита.

В выборе методов лечения большую роль играет степень активности системного васкулита (**табл. 78.18**). Приведенные критерии определения активности системных васкулитов наиболее доступны в клинической практике.

https://t.me/medknigi

Эскалационная терапия системных васкулитов

Эскалационная терапия предусматривает купирование самого тяжелого течения некротизирующих васкулитов с нарушением функций жизненно важных органов — почек, легких (креатинин сыворотки крови >500 мкмоль/л, диффузные альвеолярные геморрагии). Эскалационная терапия предусматривает 7—10 процедур плазмафереза в течение 14 дней с удалением плазмы в объеме 60 мл/кг массы тела с замещением 5% раствором человеческого альбумина или свежезамороженной плазмой в сочетании с программной пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфамидом (методика описана ранее). С помощью эскалационной терапии, включающей, таким образом, программный плазмаферез и программную пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом, удается значительно улучшить функциональное состояние почек и нередко даже избежать гемодиализа.

Поддержание ремиссии

Поддержание ремиссии — очень ответственный этап в лечении больных системным васкулитом. Он предполагает постоянное сохранение достигнутой ремиссии путем продолжения терапии, вызвавшей эту ремиссию. Цель этого этапа — продление жизни больного и, если возможно, излечение заболевания. Этап поддержания ремиссии обычно продолжительный, около 2 лет, а при гранулематозе Вегенера, облитерирующем тромбангиите, АНЦА-ассоциированных васкулитах с постоянно высокими уровнями АНЦА в крови — 5 и более лет. В ходе такой длительной терапии огромное значение приобретает постоянный мониторинг за возможными побочными эффектами проводимой терапии.

Обычно для поддержания ремиссии применяют цитостатики (чаще азатиоприн как наименее токсичный, метотрексат или др.), глюкокортикостероиды, комбинированную глюкокортикостероидно-цитостатическую терапию, антиагреганты. Разумеется, соблюдается принцип дифференцированного и индивидуального подхода с учетом варианта системного васкулита.

Характеристика основных групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения системных васкулитов

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды в виде системной монотерапии или в комбинации с цитостатиками широко применяются для лечения практически всех форм системных васкулитов в связи с их способностью подавлять иммуновоспалительный

Таблица 78.18. Степени активности системных васкулитов (Ю.И.Гринштейн, 2001)

Степень активности	Клинические критерии активности	Лабораторные критерии активности
I степень	Характерна для хронического течения СВ. Умеренные поражения кожи, суставов, внутренних органов без нарушения функции	СОЭ не более 25-30 мм/ч, умеренное повышение СРП, серомукоида, умеренно повышен титр АНЦА*, иммунных комплексов**, криоглобулинов**
II степень	Характерна для хронического и подострого течения СВ. Обратимое поражение жизненно важных органов (глаз, легких, почек, сердца, ЦНС, конечностей и др.) без развития терминальных нарушений функции	СОЭ более 30 мм/ч, значительное повышение СРП, серомукоида, титров АНЦА*, иммунных комплексов**, криоглобулинов**
III степень	Характерна для острого и подострого течения. Тяжелое, часто быстро прогрессирующее течение СВ с обратимым или необратимым поражением функции жизненно важных органов (глаз, ЦНС, почек, легких, сердца, ЖКТ, ЛОР-органов и др.)	СОЭ более 45-50 мм/ч, высокие показатели острофазовых реакций (СРП, серомукоида и др.), анемия (Hb<90-100 г/л), титры АНЦА*, иммунных комплексов**, криоглобулинов** высокие. Признаки антифосфолипидного синдрома, ДВС-синдрома

Примечания: * характерны для АНЦА-ассоциированных васкулитов, ** характерны для иммунокомплексных васкулитов.

https://t.me/medknigi

процесс, являющийся основой патогенеза этой группы заболеваний.

Глюкокортикостероиды обладают следующими основными механизмами действия:

- ингибируют иммунные и аутоиммунные реакции, ведущие к образованию аутоантител;
- подавляют функцию Th1- Т-лимфоцитов, синтезирующих провоспалительные цитокины ИЛ-2, ИФ-γ, в результате синтез этих провоспалительных цитокинов ингибируется;
- ингибируют транскрипцию генов провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-8 и тем самым блокируют их синтез;
- подавляют поступление в зону воспаления лейкоцитов за счет снижения экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах;
- ингибируют активность фосфолипазы А2 и циклооксигеназы-2, в результате нарушается синтез из арахидоновой кислоты провоспалительных простагландинов;
- подавляют активацию, пролиферацию В-лимфоцитов и синтез ими антител;
- ингибируют индуцированный ИЛ-1 хемотаксис нейтрофилов и продукцию нейтрофилами супероксидных радикалов, простагландинов и лейкотриенов, участвующих в воспалении;
- стимулируют апоптоз Т- и В-лимфоцитов, что способствует уменьшению иммуновоспалительных реакций.

Глюкокортикостероиды применяются для лечения системных васкулитов в виде монотерапии, пульс-терапии и в виде комбинированной терапии с цитостатическими препаратами.

Монотерапия глюкокортикостероидами

Основные *показания* для лечения системных васкулитов глюкокортикостероидами в виде монотерапии (с целью индукции ремиссии):

- гигантоклеточный артериит;
- неспецифический аортоартериит Такаясу;
- синдром Чарджа-Стросса, протекающий с образованием АНЦА;
- тяжело протекающий геморрагический васкулит с поражением почек и желудочно-кишечного тракта.

Чаще всего для пероральной монотерапии пользуются преднизолоном или метилпреднизолоном (метипредом, медролом) в связи с его меньшим отрицательным влиянием на желудок, при этом исходят из паритета 5 мг преднизолона = 4 мг метилпренизолона.

Начальная суточная доза преднизолона составляет обычно 1 мг/кг массы тела (но не более 60 мг) в несколько приемов (обычно в 3 приема, причем 2/3 суточной дозы принимают в первую половину дня). В последующем через 7–14 дней при наблюдающемся клиническом и лабораторном эффекте можно перейти на однократный прием всей дозы утром. Первоначальная подавляющая доза глюкокортикостероида принимается до наступления эффекта (обычно в течение 3–4 недель), после чего суточную дозу начинают постепенно снижать на 5 мг в 2 недели до достижения поддерживающей дозы, которая колеблется от 0,15 мг до 0,2 мг/кг массы тела. Поддерживающая доза преднизолона принимается длительно, от 1 года до 3–5 лет (А. В. Баранов, 2009; Е. Л. Насонов и соавт., 1999).

В ходе лечения глюкокортикостероидами с целью профилактики глюкокортикостероидного остеопороза следует принимать препараты кальция и витамина D (например, кальций-D_3-никомед-форте по 1 таблетке 2 раза в день или др. — см. главу «Лечение остеопороза»). Следует также помнить о возможности развития других системных побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии, таких как кушингоидное ожирение, атрофия мускулатуры, истончение кожи, образование багрово-красных полос растяжения, стероидный сахарный диабет, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, угнетение функции собственных надпочечников.

Монотерапия глюкокортикоидами нецелесообразна в связи с высокой частотой прогрессирования при узелковом полиартериите, микроскопическом полиангиите, гранулематозном васкулите Вегенера. В лечении этих системных васкулитов применяются глюкокортикостероиды в комбинации с цитостатиками.

Пульс-терапия метилпреднизолоном

В лечении системных васкулитов широкое распространение получил метод применения глюкокортикостероидов в виде пульс-терапии, которая заключается во внутривенной капельной инфузии (в течение 35–45 минут) 1,0 г метилпреднизолона — солумедрола 1 раз в день на протяжении трех суток.

Показания к назначению пульс-терапии при системных васкулитах:

- тяжелое прогрессирующее течение заболевания с нарушением функции жизненно важных органов (почек, центральной нервной системы, легких, желудочно-кишечного тракта);
- подавление обострения заболевания (в составе эскалационной терапии);
- высокая активность системного васкулита;

https://t.me/medknigi

Таблица 78.19. Показания к пульс-терапии глюкокортикостероидами при системных васкулитах (Е.Л.Насонов, А.А.Баранов, Н.П.Шилкина, 1999)

Заболевание	Показания
Узелковый полиартериит	Периферическая гангрена, полинейропатия, поражение ЖКТ, обострение заболевания
Микроскопический полиартериит	Быстро прогрессирующий гломерулонефрит, обострение заболевания
Гранулематоз Вегенера	Поражение почек, легких, обострение заболевания
Синдром Чарджа-Стросса	Обострение заболевания
Гигантоклеточный артериит	Развитие офтальмологических осложнений
Артериит Такаясу	Период индукции ремиссии, обострение заболевания
Эссенциальный криоглобулинемический васкулит	Поражение почек, обострение заболевания
Облитерирующий тромбангиит	Индукция ремиссии, дистальная гангрена конечностей
Болезнь Бехчета	Офтальмологические осложнения

Примечание: большинству больных по приведенным показаниям приходится проводить пульс-терапию метилпреднизолоном, обычно в сочетании с циклофосфамидом.

- отсутствие эффекта от проводимой предшествующей терапии.

Наиболее часто пульс-терапию метилпреднизолоном проводят при гигантоклеточном артериите (особенно при поражении органа зрения и угрозе слепоты), неспецифическом аортоартериите Такаясу, облитерирующем тромбангиите, геморрагическом васкулите с поражением почек и желудочно-кишечного тракта, микроскопическом полиангиите с поражением почек.

Показания к пульс-терапии глюкокортикоидами при системных васкулитах представлены в **табл. 78.19**.

Единого окончательного мнения о частоте и длительности пульс-терапии при системных васкулитах нет. По мнению С. К. Соловьева и В. А. Насоновой (1997), А. А. Баранова и соавт. (1996), при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангиите, узелковом полиартериите пульс-терапию метилпреднизолоном следует проводить ежемесячно в течение 6–12 месяцев подряд (программная пульс-терапия). Однако все ревматологи единодушно подчеркивают, что при системных некротизирующих васкулитах (узелковом полиартериите, микроскопическом полиангиите, гранулематозе Вегенера) пульсовая терапия метилпреднизолоном должна сочетаться с активной цитостатической терапией, в первую очередь циклофосфамидом.

При проведении пульс-терапии метилпреднизолоном очень важно соблюдать время инфузии — 35–45 минут. Установлено, что более медленное введение существенно снижает клиническую эффективность метода, в основном за счет снижения иммунодепрессантного действия, а быстрое введение за 10–15 минут может привести к развитию острой сердечной недостаточности (С. К. Соловьев и соавт., 2001).

Цитостатические препараты

Цитостатические препараты занимают важное место в лечении системных васкулитов.

Назначение цитостатической терапии, конечно, производится с учетом индивидуальных особенностей течения того или другого варианта системного васкулита, и все же существуют *общие показания к назначению цитостатиков*:

- тяжелое течение системных васкулитов при отсутствии эффекта от монотерапии глюкокортикоидами;
- значительные висцеральные поражения с нарушением функции пораженных органов, прежде всего почек;
- развитие глюкокортикоидной зависимости или системных побочных эффектов глюкокортикоидов при лечении системных васкулитов (добавление цитостатиков к глюкокортикостероидам уменьшает кортикозависимость, нередко позволяет снизить дозы глюкокортикоидов и соответственно их системные побочные эффекты).

Guillevin L. и соавт. (1996), Luqmani R. и соавт. (1997) приводят пятифакторную шкалу (5ФШ), включающую признаки, ассоциирующиеся с плохим прогнозом и позволяющие решить вопрос о назначении цитостатиков (**табл. 78.20**).

Приведенная шкала, конечно, не является

https://t.me/medknigi

Таблица 78.20. 5-факторная шкала для оценки прогноза и необходимости назначения цитостатиков при системных васкулитах

5-факторная шкала
1. Протеинурия более 1,0 г в сутки 2. Почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки крови более 140 мкмоль/л) 3. Кардиомиопатия 4. Поражение желудочно-кишечного тракта 5. Поражение центральной нервной системы
Смертность в течение 5 лет возрастает от 12% (5ФШ=0) до 46% (при 5ФШ>2). Комбинированное лечение цитостатиками и глюкокортикоидами улучшает прогноз
Показание к назначению цитостатиков 5ФШ>2

абсолютной при решении вопроса о назначении цитостатиков. Например, при наличии протеинурии >1,0 г/сут и креатинемии >140 мкмоль/л уже следует назначить цитостатик, хотя 5ФШ=2, а не >2.

Наиболее часто применяемые цитостатики для лечения васкулитов: циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн.

Лечение циклофосфамидом

Циклофосфамид (циклофосфан) — алкилирующий агент, изначально неактивный. В печеночных микросомах из него образуются активные метаболиты, которые проявляют следующие *механизмы иммунодепрессантного действия*:

- оказывают ингибирующее влияние на ДНК, что приводит к подавлению активности иммунокомпетентных клеток Т- и В-лимфоцитов, в большей степени В-лимфоцитов (вызывают глубокую, но обратимую супрессию В-лимфоцитов);
- снижают отрицательное воздействие на органы и ткани, в частности на сосуды, цитотоксических Т-лимфоцитов;
- снижают образование аутоантител (за счет ингибирования В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов-хелперов);
- тормозят активность нейтрофильных лейкоцитов и натуральных киллеров;
- уменьшают экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов.

Указанные механизмы действия циклофосфамида в конечном итоге приводят к подавлению иммуновоспалительного процесса в сосудах.

При приеме циклофосфамида его адсорбция составляет около 90%, при этом 20% адсорбированного препарата выделяется почками, 80% метаболизируется в печени. При поражении почек или печени и наличии соответственно почечной или печеночной недостаточности метаболизм циклофосфана снижается и возможно появление симптомов его токсичности.

Согласно литературным данным, циклофосфамид является препаратом выбора (в дополнение к глюкокортикоидам) при мультисистемном поражении с вовлечением жизненно важных органов и нарушением их функции при системных некротизирующих васкулитах (гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангиите, узелковом полиартериите с отсутствием маркеров вируса гепатита В), а также при тяжелом течении геморрагического васкулита и синдроме Чарджа-Стросса (АНЦА+), особенно при быстропрогрессирующем гломерулонефрите.

Обычно главной целью назначения циклофосфамида является индукция ремиссии тяжело протекающего системного васкулита.

Существуют 2 *методики применения циклофосфамида*:

- повторные сеансы пульс-терапии в сочетании с метилпреднизолоном;
- ежедневный прием внутрь.

Методика проведения пульс-терапии циклофосфамидом

С. К. Соловьев и соавт. (2001) описывают ее следующим образом. Методика состоит из классической 3-дневной пульс-терапии метилпреднизолоном (внутривенно капельно солумедрол или метилпреднизолон 1000 мг 1 раз в день в течение 3 дней) с добавлением циклофосфамида во 2-й день (15 мг/кг массы тела или 1000 мг/м^2 поверхности тела однократно). Циклофосфан разводят в одном флаконе с метипредом (метилпреднизолоном, солумедролом) в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы и вводят внутривенно капельно в течение 35–45 минут. Дозы циклофосфамида, рекомендуемые для пульс-терапии, корригируются с учетом возраста пациента, уровня креатинина в крови (см. рекомендации EULAR по лечению васкулитов с поражением мелких и средних сосудов, с. 1479). Для уменьшения токсического воздействия циклофосфамида при отсутствии противопоказаний рекомендуется обильное питье, необходимо проводить противорвотную терапию.

Е. Л. Насонов и соавт. (1999) рекомендуют проведение пульс-терапии циклофосфамидом в течение первых четырех-шести месяцев ежемесячно, а затем 1 раз в 3 месяца.

https://t.me/medknigi

Ю. И. Гринштейн (2001) пишет, что циклофосфамид можно назначать в виде ежемесячных пульсов (0,5–1,0 г/м² поверхности тела) различной длительности до достижения ремиссии, после чего перейти на поддерживающую терапию в виде ежеквартальных пульсов циклофосфамида, либо использовать далее другой цитостатик, например, азатиоприн.

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) пульс-терапию циклофосфамидом рекомендуется проводить в дозе 15 мг/кг массы тела с интервалами между тремя первыми курсами 2 недели, а затем через 3 недели.

Методика перорального ежедневного приема циклофосфамида

Циклофосфамид назначается внутрь ежедневно в дозе 2 мг/кг/сут (максимально до 200 мг в сутки) до наступления ремиссии (есть рекомендации — до суммарной дозы 9 г), после чего циклофосфан рекомендуется принимать в поддерживающей дозе до 1,5 мг/кг/сут, длительность лечения может составить 6 мес. и больше.

Следует помнить о возможных **побочных эффектах** циклофосфамида:

- выраженные *диспепсические явления* (тошнота, рвота, иногда боли в эпигастрии);
- *токсический гепатит*, особенно при исходном (до лечения) нарушении функции печени (проявляется горечью, желтухой, болями в области печени, увеличением печени, повышением содержания в крови аланиновой аминотрансферазы, щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы);
- *геморрагический цистит*, обусловленный токсическим действием на эпителий мочевого пузыря акролеина — одного из метаболитов циклофосфамида, выделяющегося через почки. Геморрагический цистит наблюдается у 30% больных и бывает реже при парентеральном введении циклофосфамида по сравнению с приемом внутрь. Для предупреждения геморрагического цистита рекомендуется применять внутривенно детоксицирующий препарат *месна* (натрий-2-меркаптоэтаносульфонат) в дозе, равной 20% от дозы циклофосфамида, до приема циклофосфамида и через 4 и 8 ч после него. Месна выпускается в таблетках по 400 мг и в ампулах по 2 и 4 мл 10% раствора. Развитие геморрагического цистита является абсолютным показанием к отмене циклофосфамида;
- *алопеция* (частичная или тотальная), однако волосы вырастают снова после отмены циклофосфамида;
- *миелосупрессия*, выражающаяся в тромбоцитопении, лейкопении. Нельзя начинать лечение при количестве лейкоцитов менее 3,5×10⁹/л и тромбоцитов менее 120×10⁹/л. При лечении циклофосфамидом необходимо проводить исследование крови не реже 2 раз в неделю, в последующем при хорошей переносимости реже — 1 раз в неделю, при стабилизации процесса и дозы препарата — каждые 2 месяца. При снижении количества лейкоцитов до 2,5×10⁹/л, тромбоцитов до 100×10⁹/л лечение циклофосфамидом прекращают;
- *повышенный риск развития злокачественных заболеваний*, в частности, злокачественной лимфомы, лимфогранулематоза и др. Однако этот побочный эффект развивается спустя месяцы или годы, особенно при длительном применении циклофосфамида;
- *персистирующая гипогаммаглобулинемия*, предрасполагающая к развитию инфекционных осложнений;
- *интерстициальный легочный фиброз* с нарастающей одышкой, дыхательной недостаточностью (редкий побочный эффект, развивается обычно при длительной терапии циклофосфамидом);
- *кардиотоксичность* (одышка, сердцебиение, увеличение левой границы сердца, диффузные ЭКГ-изменения), особенно у лиц с исходной патологией сердца.

Формы выпуска циклофосфана (циклофосфамида, эндоксана, цитоксана) — таблетки по 0,05 г и флаконы, содержащие по 0,5 и 1,0 г препарата в виде лиофилизированного порошка для получения инъекционных растворов.

Лечение метотрексатом

Метотрексат — антагонист фолиевой кислоты, нарушающий синтез пуриновых нуклеотидов и в конечном итоге – РНК и ДНК. Указанный эффект лежит в основе следующих *механизмов подавления иммуновоспалительного процесса:*

- подавление пролиферации В-лимфоцитов и, следовательно, подавление синтеза В-лимфоцитами антител и аутоантител;
- ингибирование синтеза и активности провоспалительного цитокина ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов;
- подавление пролиферации эндотелиальных клеток;
- подавление активности цитотоксических лейкоцитов;
- снижение продукции в нейтрофилах провоспалительного медиатора лейкотриена В4, что

https://t.me/medknigi

способствует противовоспалительному эффекту метотрексата.

Основными *показаниями* к назначению метотрексата являются индукция ремиссии при АНЦА-ассоциированных васкулитах (микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера, синдром Чарджа-Стросса) без быстропрогрессирующего гломерулонефрита (креатинин сыворотки крови менее 150 мкмоль/л) и тяжелого поражения легких и печени. По мнению Е. Л. Насонова и соавт. (1999), возможно применение метотрексата для лечения неспецифического аортоартериита Такаясу и гигантоклеточного артериита, в том числе в случае непереносимости циклофосфамида.

Формы выпуска метотрексата:

Метотрексат — в табл. 2,5 мг и во флаконах, содержащих по 5, 20, 50 мг и 1.0 г препарата в виде лиофилизированного порошка для инъекций.

Эветрекс (метотрексат) — в таблетках по 5 и 10 мг.

Зексат (метотрексат) — в таблетках по 2,5 мг.

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) рекомендуется применять метотрексат внутрь в дозе 15 мг в неделю (максимально 20—25 мг в неделю) в сочетании с глюкокортикостероидами. При рефрактерном течении артериита Такаясу и гигантоклеточного артериита назначают метотрексат в дозе 17,5 мг в неделю в сочетании с глюкокортикостероидами.

Режим приема метотрексата аналогичен режиму приема при ревматоидном артрите: недельная доза препарата делится на 3 части и больной принимает метотрексат в какой-либо один и тот же день недели утром, вечером и утром следующего дня (например, 1/3 дозы в понедельник утром, 1/3 — в понедельник вечером, 1/3 — во вторник утром). Следующий прием препарата — в следующий понедельник. На фоне приема метотрексата обязателен прием фолиевой кислоты 5—10 мг в неделю, что позволит уменьшить риск развития гематологических и гастроэнтерологических побочных явлений.

В ходе лечения системного васкулита метотрексатом могут возникать выраженные побочные эффекты, особенно при приеме больших доз препарата. Побочные эффекты метотрексата, предупреждение побочных эффектов и борьба с ними подробно изложены в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Здесь лишь отметим, что могут быть значительное поражение печени (токсико-аллергический гепатит), легких (пневмонит), миелосупрессивное воздействие (лейкопения, тромбоцитопения). При развитии этих осложнений необходимо снижать дозу метотрексата или даже отменять его.

Нужно подчеркнуть, что побочные эффекты метотрексата дозозависимы, поэтому лечение следует начинать с 7,5 мг в неделю (эта доза при системном васкулите малоэффективна), при хорошей переносимости через 3—4 недели можно повысить дозу на 2,5 мг/нед, в последующем при необходимости через 3—4 недели еще на 2,5 мг в неделю и так до эффективной дозы, которая обычно составляет 12,5—15 мг в неделю. Режим медленного повышения доз особенно важен для пожилых людей.

Кроме того, следует еще раз отметить, что лечение метотрексатом производится на фоне ежедневного применения глюкокортикостероидных препаратов, что в определенной мере снижает риск развития побочных эффектов.

Лечение лефлуномидом

Лефлуномид — производное изоксазола, обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектами. Принятый внутрь, лефлуномид подвергается метаболизму в стенке кишечника, печени, плазме крови с образованием активного метаболита мононитриламида или А771726, который обусловливает следующие *механизмы действия:*

- угнетение активности дигидрооротатдегидрогеназы, что нарушает синтез пиримидиновых нуклеотидов и далее синтез ДНК и РНК в поздней фазе G1 клеточного цикла, в том числе в активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, В-лимфоцитах, моноцитах; в итоге активность этих клеток снижается;
- угнетение аутоантителообразования и снижение синтеза провоспалительных цитокинов (γ-интерферона, фактора некроза опухоли-α, ИЛ-1,6, провоспалительных простагландинов).

Возможности применения лефлуномида в лечении системного васкулита изучены недостаточно. Имеются единичные сообщения (Gross W. L., 1999) об успешном применении лефлуномида в лечении больных гранулематозом Вегенера. В рекомендациях EULAR (2009) по ведению больных системным васкулитом рекомендуется применение лефлуномида в комбинации с низкими дозами глюкокортикостероидов в период поддержания ремиссии при системном васкулите.

А. А. Баранов (2009) указывает, что лефлуномид в дозе 40 мг в сутки в сочетании с преднизолоном 10 мг в сутки может назначаться для поддержания ремиссии у больного гранулематозом Вегенера при непереносимости или неэффективности азатиоприна или метотрексата.

https://t.me/medknigi

Формы выпуска лефлуномида (арава) — таблетки по 10, 20, 100 мг.

Побочные эффекты лефлуномида описаны подробно в главе «Лечение ревматоидного артрита». Наиболее значимые из них: диспепсические расстройства (тошнота, рвота, боли в эпигастрии, анорексия); потеря веса; нарушение функции печени; головная боль, астения, парестезии, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; кожные сыпи; зуд. При развитии тяжелых побочных реакций лефлуномид отменяют и назначают внутрь холестирамин по 8,0 г 3 раза в день в течение 11 суток или активированный уголь 50 г 4 раза в день в течение 11 суток, что способствует удалению лефлуномида из организма.

Лечение азатиоприном

Азатиоприн — структурный аналог (антиметаболит) аденина, гипоксантина и гуанина, которые входят в состав ДНК и РНК; в организме метаболизируется до меркаптопурина, нарушает синтез нуклеотидов и пролиферацию тканей, в итоге реализуются следующие аспекты действия при системных васкулитах:

- ингибирование образования В-лимфоцитов и продукции аутоантител;
- подавление образования Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и продукции провоспалительных цитокинов и простагландинов (противовоспалительный эффект).

Показания для применения азатиоприна при системном васкулите: достижение ремиссии при рефрактерном течении гигантоклеточного артериита и неспецифического аортоартериита Такаясу (преимущественно в случае непереносимости метотрексата или циклофосфамида), а также лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов (микроскопический васкулит, гранулематоз Вегенера, синдром Чарджа-Стросса) в стадии ремиссии, особенно при поражении почек (меньше нарушает функцию почек по сравнению с метотрексатом).

В ходе лечения азатиоприном могут возникать *побочные эффекты*: лейкопения, тромбоцитопения, анемия, в том числе гемолитическая и мегалобластоподобная; тошнота, рвота, холестатический гепатит, панкреатит, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции; предрасположенность к инфекционно-воспалительным заболеваниям. Однако следует отметить, что побочные эффекты азатиоприна развиваются значительно реже, чем при лечении циклофосфамидом и метотрексатом.

Формы выпуска: азатиоприн в таблетках по 50 мг; имуран (азатиоприн) в таблетках по 25 и 50 мг.

Азатиоприн назначается в оптимальной дозе 1–3 мг/кг/сут, поддерживающая доза — 50 мг в сутки.

В первые 2 месяца лечения азатиоприном исследование общего анализа крови с определением количества тромбоцитов проводится 1 раз в 2 недели, в дальнейшем — 1 раз в 6–8 недель.

Лечение азатиоприном проводится на фоне лечения глюкокортикоидами (чаще) или как монотерапия.

Микофенолата мофетил

Микофенолата мофетил — эфир микофеноловой кислоты, нарушает синтез гуазиновых нуклеотидов, угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, угнетает продукцию аутоантител и синтез провоспалительных цитокинов, в итоге подавляет иммуновоспалительный процесс.

В настоящее время микофенолата мофетил применяют для лечения больных системным васкулитом, рефрактерным к лечению другими препаратами, и при лечении обострений.

Микофенолата мофетил выпускается в виде препарата *селлсепт* в капсулах по 250 мг, в таблетках по 500 мг, во флаконах, содержащих препарат в виде лиофилизированного порошка для инфузий по 500 мг.

Применяется при системных васкулитах в суточной дозе 2 г.

Возможные побочные эффекты: панцитопения, некроз почечных канальцев с гематурией, альбуминурией; нарушение сердечного ритма, снижение артериального давления; язвенный стоматит, гингивит, тошнота, рвота, боли в животе, нарушение сна, депрессия; гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия; алопеция, кожные сыпи, артралгии.

Циклоспорин А

Циклоспорин А — циклический полипептид, в организме превращается в активное соединение, блокирует быструю активацию Т-лимфоцитов и подавляет синтез провоспалительных цитокинов. При системных васкулитах проявляет противовоспалительный эффект и подавляет аутоиммунные реакции.

В настоящее время назначение циклоспорина А рекомендуется при системных васкулитах, в основном по следующим *показаниям*:

- синдром Бехчета с тяжелым поражением глаз, активным увеитом, значительным снижением зрения;

https://t.me/medknigi

- поддержание ремиссии при гранулематозе Вегенера при неэффективности других видов терапии.

Циклоспорин выпускается в виде препаратов *неорал* в капсулах по 10, 25, 50 и 100 мг; *вероциклоспорин* в капсулах по 10, 25, 50, 100 мг; *оргаспорин* в капсулах по 25, 50, 100 мг; *циклоспорин* в капсулах по 25, 50, 100 мг; *сандиммун* — концентрат для инфузий (50 и 250 мг/мл).

Циклоспорин назначается в дозе 2,5 мг/кг в день в течение 6–9 месяцев.

Подробно о побочных эффектах циклоспорина и противопоказаниях к его назначению см. в главе «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь еще раз отметим, что циклоспорин обладает нефротоксическим действием, поэтому необходимо производить общий анализ мочи и определение креатинина в сыворотке крови каждые 2 месяца в течение всего периода проведения лечения.

Внутривенный иммуноглобулин

Внутривенный иммуноглобулин — препарат, полученный от большого количества доноров, содержащий преимущественно иммуноглобулины класса G. *Механизм действия* при системном васкулите:

- модулирующее влияние на супрессорную и хелперную активность Т-лимфоцитов;
- подавление синтеза аутоантител, в том числе АНЦА;
- подавление продукции провоспалительных цитокинов, простагландинов.

В литературе имеются сообщения о положительном эффекте внутривенного введения иммуноглобулина при АНЦА-ассоциированных васкулитах (C. Richter и соавт., 1994; D. Jayne и соавт., 1991; P. Iuso и соавт., 1992).

Показаниями к назначению внутривенно иммуноглобулина при системных васкулитах являются:

- АНЦА-ассоциированные системные васкулиты (микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера, синдром Чарджа-Стросса) при отсутствии эффекта от других методов лечения;
- болезнь Кавасаки.

Препараты иммуноглобулина для внутривенного введения:

- *иммуноглобулин нормальный человеческий* для внутривенного введения — 5% раствор во флаконах по 10, 25 и 50 мл;
- *интраглобин* — 5% растор по 50 и 100 мл во флаконе, 5% раствор в ампулах по 10 и 20 мл;
- *октагам* — 5% раствор во флаконах по 20, 50, 100 и 200 мл;
- *эндобулин* — порошок лиофилизированный для инфузий во флаконах по 500, 1000, 2500, 5000, 7500 и 10000 мг;
- *пентаглобин* — 5% раствор в ампулах по 10 и 20 мл, во флаконах по 50 и 100 мл.

Препараты иммуноглобулина вводятся внутривенно капельно в суточной дозе от 0,4 до 2 мг/кг в течение 4–5 дней, скорость введения не более 20 капель в минуту, температура раствора должна соответствовать температуре тела.

Возможные **побочные эффекты**: гриппоподобный синдром, при превышении рекомендуемых доз возможно нарушение функции почек, развитие гемолитической анемии, ДВС-синдрома, головные боли, тошнота, рвота.

Биологические препараты

Биологические препараты (биологические агенты) — лекарственные средства, производимые с использованием биотехнологий и осуществляющие целенаправленное блокирование ключевых моментов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам и другим биологически активным молекулам (Д. Е. Каратеев, 2007).

В настоящее время из биологических препаратов для лечения васкулитов применяют главным образом инфликсимаб (химерные антитела к фактору некроза опухоли-α), ритуксимаб — мабтера (химерные моноклональные антитела против CD20 рецепторов В-лимфоцитов), этанерцепт (антитела к растворимому рецептору фактора некроза опухоли).

Указанные препараты используют преимущественно при рефрактерных формах системных васкулитов, в частности, лечение ритуксимабом (**табл. 78.21**) позволяет добиться ремиссии почти у 90% больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами и эссенциальным криоглобулинемическим васкулитом. В литературе сообщается об эффективности лечения этанерцептом синдрома Чарджа-Стросса, микроскопического полиангиита, гранулематоза Вегенера.

Методики лечения биологическими препаратами, побочные эффекты, противопоказания см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Антиагреганты

Антиагреганты ингибируют агрегацию тромбоцитов, значительно улучшают микроциркуляцию органов и тканей и поэтому обычно включаются в комплексную терапию больных системным васкулитом.

https://t.me/medknigi

Таблица 78.21. Европейские рекомендации по применению ритуксимаба при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах (Guerry и соавт., 2011)

Рекомендации *(уровень доказательности)**
1. Показания для назначения РТМ при АНЦА-СВ
1.1. Эффективность РТМ для индукции ремиссии АНЦА- СВ у больных, ранее не получавших лечение, сопоставима с ЦФ. РТМ может быть предпочтителен в случаях, когда нежелательно назначение ЦФ *(1В)*
1.2. РТМ эффективен при рефрактерном и/ или рецидивирующем течении АНЦА- СВ. Может быть рекомендован при отсутствии ответа на стандартное лечение *(1В)*
1.3.1. РТМ эффективен при рефрактерном течении локальной формы гранулематоза с полиангиитом (Вегенера). Можно рекомендовать при отсутствии ответа на стандартное лечение *(2В)*
1.3.2. В педиатрической практике у больных АНЦА- СВ назначение РТМ следует рассматривать при рефрактерности к стандартной терапии глюкокортикоидами (ГК) и ЦФ, при рецидивирующем течении с высокой кумулятивной дозой ГК и/или ЦФ *(4)*
1.3.3. Эффективность РТМ при рефрактерном/ рецидивирующем синдроме Чарджа- Стросса сходна с эффективностью при других АНЦА- СВ. Назначение РТМ может рассматриваться при отсутствии ответа на стандартное лечение *(4)*
2. Оптимальный режим дозирования РТМ
2.1. Сходную эффективность для индукции ремиссии АНЦА- СВ проявляют оба часто используемых режима введения РТМ: 375 мг/м^2 в неделю в течение 4 недель или 1 000 мг дважды с интервалом в 2 недели Сравнительных исследований не проводилось, могут быть рекомендованы оба режима введения РТМ *(4)*
3. Эффективность лечения РТМ при АНЦА-СВ
3.1. Общая эффективность РТМ при рефрактерном АНЦА- СВ может превышать другие альтернативные методы лечения. У больных с впервые диагностированным АНЦА- СВ недостаточно данных об отдаленных результатах лечения РТМ, в отличие от стандартной терапии После лечения РТМ возможно развитие рецидива АНЦА- СВ, пациенты должны находиться под наблюдением *(4)*
3.2. Надежные предикторы развития рецидива АНЦА- СВ не установлены *(3)*
3.3. Повторное введение РТМ рекомендовано при развитии рецидива АНЦА- СВ после ремиссии, индуцированной РТМ. Для снижения риска рецидива можно рассматривать превентивное повторное назначение РТМ *(4)*
4. Сопутствующая терапия при назначении РТМ
4.1. Не рекомендовано рутинное сочетание ЦФ и РТМ. Назначение ЦФ можно рассматривать при тяжелом течении АНЦА- СВ (таком, как быстропрогрессирующий гломерулонефрит) для ускорения эффекта от лечения *(4)*
4.2. Имеющиеся данные не позволяют делать выводы относительно назначения других иммунодепрессивных препаратов в сочетании с РТМ *(-)*
4.3. Высокие дозы ГК внутривенно или per os могут быть назначены при проведении первого курса РТМ для ускорения эффекта от лечения *(4)*
5. Безопасность лечения РТМ
5.1. Отсутствуют убедительные доказательства увеличения частоты тяжелых инфекционных осложнений при назначении РТМ больным АНЦА- СВ. Другие нежелательные явления встречаются с той же частотой, что и при использовании других схем лечения АНЦА- СВ *(4)*
5.2. Рекомендовано проведение вакцинации по крайней мере за месяц до первой инфузии РТМ *(3)*
6. Перспективы изучения РТМ при АНЦА-СВ
6.1. Необходимо проведение дальнейших исследований: экономических аспектов лечения РТМ; изучения роли РТМ в поддержании ремиссии АНЦА- СВ; возможности отмены ГК; отдаленной безопасности лечения РТМ; изучения случаев АНЦА- СВ, рефрактерных к РТМ; показаний для назначения РТМ при других СВ *(-)*

* *Уровень доказательности:* 1А – согласно результатам мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований; 1В – по крайней мере одного рандомизированного контролируемого исследования; 2А – по крайней мере одного контролируемого исследования без рандомизации; 2В – по крайней мере одного экспериментального исследования; 3 – по данным описательных исследований, таких как сравнительные, корреляционные или отдельные наблюдения; 4 – по мнению компетентных экспертов.

https://t.me/medknigi

Наиболее часто применяемые антиагреганты — аспирин, тиклопидин, клопидогрель, пентоксифиллин.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) — в небольших дозах (1—2 мг/кг/сут, а по некоторым данным, даже в дозе 30—50 мг/сут) подавляет образование в тромбоцитах тромбоксана А2 и, следовательно, нарушает агрегацию тромбоцитов. Антитромбоцитарное антиагрегационное действие аспирина развивается через 20—30 минут после приема препарата внутрь и сохраняется на протяжении всего жизненного цикла тромбоцитов (7—10 суток). Однако аспирин не влияет на адгезию (прилипание) тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке.

В комплексной терапии системных васкулитов применяется 1 раз в день, обычно вечером, в дозе 75—150 мг (некоторые рекомендуют дозу 80—100 мг/сут), наиболее часто при болезни Кавасаки (для профилактики тромбоза коронарных артерий), при неспецифическом аортоартериите Такаясу, гигантоклеточном артериите и облитерирующем тромбангиите.

При лечении аспирином следует помнить о его возможных побочных эффектах (об этом подробно см. в главе «Лечение ревматоидного артрита»).

Клопидогрель — селективно и необратимо угнетает связывание АДФ с рецепторами тромбоцитов, уменьшает количество функционирующих АДФ-рецепторов тромбоцитов, блокирует тромбоцитарные рецепторы GP IIb/IIIa, в итоге ингибируется агрегация тромбоцитов. Снижение способности тромбоцитов к агрегации необратимое, антиагрегационный эффект сохраняется на протяжении всего жизненного цикла тромбоцитов, максимальный клинический эффект — через 4—7 суток постоянного приема препарата.

Клопидогрель (зилт, плавикс) выпускается в таблетках по 75 мг и при системных васкулитах принимается внутрь по 1 таблетке 1 раз в день.

Особенно показан клопидогрель при неспецифическом аортоартериите, гигантоклеточном артериите, облитерирующем тромбангиите.

При лечении клопидогрелем возможны побочные эффекты: диспепсические явления, редко диарея, кожные высыпания. Переносимость клопидогреля в целом удовлетворительная, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны он вызывает значительно реже по сравнению с аспирином.

Тиклопидин — производное пиридина, блокирует гликопротеиновые рецепторы мембраны тромбоцитов, их взаимодействие с АДФ и связывание с фибриногеном, подавляет агрегацию тромбоцитов, способен усилить дезагрегацию уже сформировавшегося тромбоцитарного тромба, а также снизить адгезию тромбоцитов к стенке сосуда. Антиагрегантный эффект наступает через 24—48 часов после приема препарата.

Типлопидин (тиклид, тикло, тагрен) выпускается в таблетках по 250 мг и в комплексной терапии системных васкулитов принимается внутрь по 250 мг 2 раза в день после еды.

Надо отметить, что тиклопидин применяется не очень широко, возможно, в связи со способностью вызывать тромбоцитопению и нейтропению (правда, это бывает редко, у 2,4% больных). Другие возможные побочные эффекты: диспепсические расстройства, диарея, нарушение функции печени, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны.

Дипиридамол — ингибирует фосфодиэстеразу и повышает концентрацию в тромбоцитах циклического аденозинмонофосфата, обладающего антиагрегантным действием; одновременно стимулирует высвобождение простациклина эндотелиальными клетками, угнетает синтез тромбоксана.

Выпускается в виде препаратов *курантил* — в таблетках и драже по 75 мг, *персантин* — в драже и таблетках по 25 и 75 мг. Назначается при системных васкулитах, в первую очередь при облитерирующих поражениях нижних конечностей (облитерирующий тромбангиит Бюргера), за 1 час до еды по 75 мг 3 раза в день в течение 2—3 месяцев; при системных васкулитах с поражением почек (гломерулонефрит, нефротический синдром) — в составе комплексной терапии.

Е. Л. Насонов и соавт. (1999) рекомендуют применение дипиридамола в дозе 5 мг/кг/сут при стенозе коронарных артерий при болезни Кавасаки.

Дипиридамол может вызывать побочные реакции: головные боли, тошноту, головокружение, покраснение лица, синдром «коронарного обкрадывания» при ишемической болезни сердца, артериальную гипотензию, кожные сыпи.

Пентоксифиллин — производное ксантина, ингибирует фосфодиэстеразу, повышает содержание в тромбоцитах циклического аденозинмонофосфата, снижает концентрацию в тромбоцитах внутриклеточного кальция, блокирует аденозиновые рецепторы тромбоцитов. Все эти эффекты обусловливают торможение агрегации тромбоцитов, улучшают реологию крови и состояние системы микроциркуляции. Установлена способность пентоксифиллина нейтрализовать фактор некроза опухоли-α и другие провоспалительные цитокины, известно также его сосудорасширяющее действие.

Пентоксифиллин выпускается в виде препаратов *трентал* (таблетки по 100 мг, ампулы по 5 мл 2% раствора для внутривенных инъекций), *агапурин* (таблетки ретард по 400 и 600 мг, драже 100 мг, ампулы 2% раствора по 5 мл); *пентоксифиллин* (таблетки 100 мг; таблетки ретард 400 мг, ампулы по 5 мл 2% раствора).

Применяется при системных васкулитах преимущественно внутрь в суточной дозе вначале 800–1200 мг (по 400 мг 2–3 раза в день), через 1–2 недели переходят на поддерживающую дозу 200 мг 3 раза в день в течение 1–3 месяцев. Ю. И. Гринштейн (2001) рекомендует пероральный прием в дозе 1000–1200 мг в сутки (по 400 мг 3 раза в день) в течение 1–3 месяцев.

В российском национальном руководстве «Ревматология» (2008) пентоксифиллин рекомендуется применять при системных васкулитах, особенно при вазоспастическом и ишемическом синдроме, поражениях кожи и почек.

При лечении пентоксифиллином возможны побочные эффекты: тахикардия, аритмия, усиление приступов стенокардии у больных с ИБС, снижение артериального давления, гриппоподобные симптомы, сухость во рту, тошнота, снижение аппетита, развитие холестатического гепатита, лейкопения, тромбоцитопения.

Не следует назначать пентоксифиллин в остром периоде инфаркта миокарда, при выраженном атеросклерозе, кровоизлиянии в мозг или сетчатку глаза, гиперчувствительности к ксантинам (в том числе кофеину), обострении ИБС.

Гепарины

Нефракционированный гепарин — прямой антикоагулянт, представляющий собой гетерогенную смесь веществ с молекулярной массой от 5000 до 40 000 дальтон, получен из легких крупного рогатого скота (средняя молекулярная масса коммерческого препарата 12 000–16 000 дальтон). Гепарин потенцирует действие первичного антикоагулянта антитромбина III (ATIII) и ингибирует активированные факторы свертывания крови XIIa, XIa, Xa, IXa. Основой антикоагуляционного эффекта гепарина является образование тройных комплексов (IIa+ATIII+НФГ и Xa+ATIII+НФГ).

Таким образом, в комбинации с антитромбином III гепарин инактивирует тромбин (фактор свертывания IIa) и факторы свертывания IXa, Xa, XIa и XIIa, что препятствует превращению фибриногена в фибрин.

Гепарин образует также комплекс с тромбоцитарным фактором 4, к этому комплексу могут вырабатываться антитела с последующим развитием тромбоцитопении на 5–20-й день лечения гепарином.

Гепарин метаболизируется печенью, выводится почками. Основные методы введения гепарина: внутривенно инфузионно непрерывно (с помощью инфузомата), внутривенно болюсно, подкожно. При инфузионном непрерывном введении эффект наступает сразу, поддерживается постоянно, но быстро угасает при прекращении введения или уменьшении скорости инфузии. При болюсном введении гепарина действие его продолжается 4–5 часов, после подкожного введения действие наступает через 40–60 минут и продолжается 8–12 часов.

Кроме того, гепарин обладает противовоспалительным и антикомплементарным действием.

Все вышеуказанные свойства гепарина явились основанием для применения его в комплексной терапии системных васкулитов.

Наиболее часто его применяют у больных с облитерирующим тромбангиитом с учетом высокой частоты венозных тромбозов при этом васкулите. Кроме того, гепарин считается базисным препаратом для лечения геморрагического васкулита Шенлейна-Геноха в связи со способностью подавлять образование иммунных комплексов и иммуновоспалительный процесс.

Суточная доза гепарина составляет 15 000–20 000 ЕД подкожно (по 5000 ЕД под кожу живота 3 раза в сутки) в течение 2 недель при кожной пурпуре и не менее 4–6 недель при развитии гломерулонефрита.

Е. Л. Насонов и соавт. (1999) указывают, что при геморрагическом васкулите при низком уровне антитромбина III гепарин назначают в сочетании со свежезамороженной плазмой. Наряду с этим в последние годы формируется точка зрения, согласно которой «коррекция гемостаза, ранее считавшаяся первоочередной задачей в лечении геморрагического васкулита, в настоящее время рассматривается лишь в качестве вспомогательного метода терапии, перспективы которого оценивают скептически» (С. В. Гуляев, О. Г. Кривошеев — в Российском национальном руководстве «Нефрология», 2009).

Лечение гепарином проводится под контролем АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени), которое должно увеличиваться в 1,5–2 раза по сравнению с исходным. При стабильной дозе гепарина и терапевтических показателях АЧТВ в двух измерениях подряд дальнейший контроль осуществляют каждые 24 ч.

Через 7 дней лечения гепарином необходимо проверить содержание тромбоцитов в перифери-

https://t.me/medknigi

ческой крови. При снижении числа тромбоцитов менее 100 000/мм^3 (или более чем в 2 раза после начала гепаринотерапии) гепарин отменяют.

Возможные *побочные эффекты* при лечении гепарином:

- ранняя (вследствие прямого воздействия гепарина на тромбоциты, на 2–3 день лечения) и поздняя (аутоиммунная, на 7–12 сутки) тромбоцитопения;
- головная боль, головокружение, тошнота, снижение аппетита, диарея, гиперкалиемия, лихорадка, кожные сыпи, бронхоспазм (указанные побочные эффекты обычно наблюдаются редко). Следует помнить, что длительное лечение гепарином способствует развитию остеопороза.

Низкомолекулярные гепарины — это деполимеризованные фрагменты гепарина с молекулярной массой 2000–9000 дальтон. Вследствие более короткой цепи низкомолекулярные гепарины не могут надежно образовать комплекс (IIa+ATIII+НМГ) и блокируют преимущественно фактор Xa, имеющий значение на ранних стадиях тромбообразования. Таким образом, низкомолекулярные гепарины обеспечивают антитромботический эффект и практически не связываются с тромбином. По сравнению с нефракционированным гепарином, низкомолекулярные гепарины обладают рядом *преимуществ*:

- большая биодоступность при подкожном введении;
- высокая антитромботическая активность при низком риске кровотечений;
- отсутствие существенного влияния на уровень ATIII;
- пролонгированное действие с возможностью введения подкожно 1–2 раза в сутки;
- редкое возникновение тромбоцитопении;
- эффективность применения в фиксированных дозах, отсутствие необходимости подбора дозы по данным лабораторного мониторинга гемостаза;
- возможность применения в обычных рекомендуемых дозах даже без лабораторного контроля.

Исследование системы гемостаза перед назначением лечения низкомолекулярными гепаринами целесообразно.

Ю. И. Гринштейн (2001) приводит следующие *показания* к назначению низкомолекулярных гепаринов при системных васкулитах:

- профилактика и лечение тромбозов глубоких вен;
- как альтернатива традиционному лечению нефракционированным гепарином при геморрагическом васкулите;
- вторичный антифосфолипидный синдром, сопутствующий тяжелым системным некротизирующим васкулитам;
- вторичные васкулитные нефропатии;
- васкулитные коронариты.

Препараты низкомолекулярных гепаринов:

- *фрагмин* (далтепарин) — раствор для инъекций 2500 МЕ/шприц 0,2 мл; 5000 МЕ/шприц 0,2 мл и 10 000 МЕ ампула 1 мл. Применяется подкожно по 100–120 МЕ/кг 2 раза в сутки;
- *надропарин* (фраксипарин) — раствор для инъекций 2850 МЕ/шприц 0,3 мл, 5700 МЕ/шприц 0,6 мл; 9500 МЕ/шприц 1 мл. Применяется подкожно по 100 МЕ-225 МЕ/кг 2 раза в сутки;
- *клексан* (эноксапарин) — раствор для инъекций 20 мг/шприц 0,2 мл; 40 мг/шприц 0,4 мл; 80 мг/шприц 0,8 мл; 100 мг/шприц 1 мл. Применяется подкожно по 20 мг (0,2 мл) 1 раз в сутки.

Побочные эффекты при лечении низкомолекулярными гепаринами близки к побочным эффектам нефракционированного гепарина, однако тромбоцитопения бывает очень редко. В целом переносимость низкомолекулярных гепаринов удовлетворительная.

Противопоказаниями к лечению низкомолекулярными гепаринами являются:

- тромбэндокардиты (опасность мобилизации тромба);
- кровотечения или склонность к кровотечениям;
- внутримозговые кровоизлияния.

Производные простагландина E_1

Производные простагландина E_1 могут применяться в лечении системных васкулитов в связи со следующими особенностями *механизма действия*:

- улучшение кровотока и оксигенизации тканей за счет вазодилатации;
- снижение агрегации тромбоцитов и улучшение состояния системы микроциркуляции;
- защитное влияние на эндотелий;
- активирование фибринолиза.

В клинической практике получил распространение препарат простагландина E_1 вазопростан (альпростадил), он активно ингибирует агрегацию тромбоцитов, улучшает кровоснабжение тканей, способствует обратимому развитию трофических язв.

Чаще всего вазопростан применяется для лечения облитерирующего тромбангиита Бюргера при окклюзирующих поражениях сосудов нижних конечностей.

https://t.me/medknigi

Препараты простагландина E_1:

- *алпростан* — выпускается в виде концентрата для внутривенных инфузий по 100 мкг в ампуле;
- *вазопростан* — выпускается в виде концентрата для внутривенных инфузий по 20 мкг в ампуле.

Алпростан вводится внутривенно капельно (в течение не менее 2 часов) в дозе 50—200 мкг 1 раз в день или по 50—100 мкг 2 раза в день в течение 2—4 недель.

Вазопростан вводится внутривенно капельно (в течение 2 часов) по 40 мкг 2 раза в день или 60 мкг 1 раз в день (в течение 3 часов), продолжительность курса лечения 2—4 недели.

Возможные побочные эффекты препаратов: головная боль, головокружение, снижение артериального давления, тахикардия, тошнота, рвота, диарея.

Плазмаферез в комплексной терапии системных васкулитов

Плазмаферез — удаление плазмы больного с возвратом форменных элементов крови и замещением удаленной плазмы донорской плазмой (обычно свежезамороженной), альбумином, кровезамещающими жидкостями.

Разновидностью плазмафереза является *каскадная плазмофильтрация* — последовательное разделение крови при помощи специальных фильтров на плазму и эритроциты, а затем разделение плазмы на две фракции. Одну из фракций (содержащую альбумин) возвращают вместе с эритроцитами больному, а вторую, содержащую глобулины, в том числе и аутоантитела, удаляют.

Механизм положительного терапевтического действия плазмафереза при системном васкулите заключается в удалении с плазмой больного аутоантител, иммунных комплексов, медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов (в том числе фактора некроза опухоли-α) и простагландинов. Таким образом, плазмаферез оказывает иммуномодулирующее действие и подавляет иммуновоспалительный процесс.

Ю. И. Гринштейн (2001) приводит следующие **показания к применению плазмафереза** при системных васкулитах:

- иммунокомплексные системные васкулиты (геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха, гиперсенситивный васкулит, эссенциальный криоглобулинемический васкулит в фазе обострения);
- острое и подострое течение системных васкулитов (прежде всего АНЦА-ассоциированных) с клиникой быстропрогрессирующего гломерулонефрита;
- системные васкулиты, протекающие с клиникой антифосфолипидного синдрома;
- системные васкулиты, протекающие с ДВС-синдромом.

Согласно национальному руководству России «Ревматология» (2008), основное показание для плазмафереза — комбинированная терапия прогрессирующего течения системного васкулита с развитием быстропрогрессирующего гломерулонефрита (уровень креатинина в сыворотке крови >500 мкмоль/л), а также тяжелого васкулита, включая диффузные альвеолярные геморрагии.

Рекомендации по применению плазмафереза при системных васкулитах сформулированы Е. Л. Насоновым и соавт. (1999) следующим образом:

- следует удалять не менее 40 мл/кг в сутки плазмы 3 раза в неделю в течение 3 недель или 60 мл/кг/сутки в течение 6 дней;
- во всех случаях, за исключением тромботической тромбоцитопенической пурпуры, для замещения потери жидкости следует использовать 4—5% раствор альбумина;
- следует сочетать плазмаферез с интенсивной глюкокортикостероидной и цитостатической терапией; в день проведения процедуры плазмафереза прием глюкокортикостероидов и цитостатиков следует осуществлять после нее.

Е. Н. Семенкова (2001) указывает, что наиболее эффективно сочетание плазмафереза с пульс-терапией глюкокортикостероидами и циклофосфаном.

Лечение частных форм системных васкулитов

Лечение геморрагического васкулита

Лечение геморрагического васкулита должно быть комплексным и строго индивидуальным.

Режим больного

В остром периоде заболевания необходимо соблюдать постельный режим до стойкого исчезновения геморрагических высыпаний, через 10—14 дней после последних высыпаний на коже режим расширяют. Соблюдение постельного режима может привести к значительному уменьшению кожного геморрагического синдрома (а при легком течении — даже к полному его исчезновению) и органных поражений. Напротив,

при нарушении постельного режима возможны повторные кожные геморрагические высыпания («ортостатическая пурпура»). Особенно важно соблюдение постельного режима при наличии почечной патологии (гломерулонефрита — IgA-обусловленной нефропатии с микро- или макрогематурией, протеинурией, цилиндрурией). В среднем длительность постельного режима составляет 3–4 недели при выраженной клинической картине геморрагического васкулита.

Диета

Рекомендуется гипоаллергенная диета для предупреждения дополнительной сенсибилизации больного и усугубления проявлений геморрагического васкулита. Необходимо исключить из питания экстрактивные вещества, яйца, шоколад, какао, кофе, цитрусовые фрукты (апельсины, мандарины), клубнику, землянику, красные яблоки, сдобные изделия, пирожные, мороженое, продукты промышленного консервирования, а также индивидуально непереносимые продукты.

При абдоминальной форме заболевания показана диета химически и механически щадящая № 1б (по Певзнеру) (в современной номенклатуре диет — щадящая диета); при развитии гломерулонефрита назначается диета без добавления соли в блюда, с ограничением белка. По мере улучшения состояния и при положительной динамике общего анализа мочи соль добавляют в готовые блюда 0,5 г в сутки, через 1,5–2 мес. — 3,0–4,0 г в сутки.

Антиагрегантная терапия

Антиагрегантная терапия уменьшает агрегацию тромбоцитов и значительно улучшает систему микроциркуляции. Г. А. Суханова и С. А. Васильев (2009) предлагают применять антиагреганты в следующих дозах:

- *дипиридамол* внутрь натощак или за 1 час до еды по 150 мг 2–3 раза в сутки, или
- *клопидогрель* внутрь 75 мг 1 раз в сутки, или
- *пентоксифиллин* внутрь в суточной дозе 800 мг (в 2–3 приема).

Аспирин в качестве антиагреганта в лечении геморрагического васкулита менее целесообразен в связи с его возможностью увеличивать риск эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и кишечника.

Лечение антиагрегантами можно проводить при любом клиническом варианте геморрагического васкулита. Обычно продолжительность лечения антиагрегантами не менее 3–4 недель, но при развитии гломерулонефрита — около 4–6 месяцев, а при сохранении микрогематурии и протеинурии — еще дольше.

Лечение гепарином

Лечение гепарином традиционно считалось компонентом базисной терапии геморрагического васкулита. Это объяснялось не только способностью гепарина снижать коагулирующую активность крови и улучшать микроциркуляцию, но одновременно и способностью угнетать активацию всей системы комплемента по классическому пути. Ингибирование системы комплемента уменьшает его прямое цитотоксическое действие на эндотелий сосудов, уменьшает иммуновоспалительный процесс в сосудах.

Лечение гепарином рекомендуется прежде всего при кожно-суставных формах, а также при абдоминальном синдроме и гломерулонефрите. Нефракционированный гепарин обычно вводят подкожно или внутривенно.

А. В. Мазуров и соавт. (2005) считают необходимым применять гепарин при всех формах заболевания в суточной дозе 300–400 ЕД/кг под кожу живота (доза распределяется на 4 инъекции). Более оптимальна внутривенная постоянная инфузия гепарина с помощью инфузомата по 1000 ЕД в час.

Лечение гепарином проводят под лабораторным и клиническим контролем. Доза гепарина может считаться достаточной, если АЧТВ увеличивается в 1,5–2 раза по сравнению с исходным показателем (т. е. достигает обычно величины 45–75 с). Клиническими показаниями к снижению дозы гепарина или даже к его отмене являются обширные кровоизлияния в месте инъекций, а лабораторным критерием необходимости снижения дозы гепарина является увеличение АЧТВ более чем в 2 раза.

Длительность применения гепарина при геморрагическом васкулите зависит от клинической формы болезни, переносимости лечения, дозы гепарина (меньшие суточные дозы можно применять дольше). В среднем длительность лечения гепарином колеблется от 7 до 20 дней, а при гломерулонефрите — не менее 4–6 недель. Снижают дозу гепарина постепенно: по 100 ЕД/кг/сут через 2–3 дня, при дозе 100–160 ЕД/кг/сут возможна полная отмена. В ходе лечения гепарином, особенно при развитии гломерулонефрита, целесообразно проверить активность антитромбина III и при низких показателях его в крови целесообразно применять внутривенно свежезамороженную плазму. О побочных эффектах гепарина — см. выше.

https://t.me/medknigi

В последние годы предпочтение отдают низкомолекулярным гепаринам, которые не менее эффективны, чем нефракционированный гепарин, и обладают определенными преимуществами по сравнению с ним (см. выше).

Наиболее часто применяют низкомолекулярный гепарин эноксапарин натрия (клексан) подкожно по 20 мг (0,2 мл) 1 раз в день; можно применять также далтепарин натрия (фрагмин) подкожно по 100–120 МЕ/кг 2 раза в сутки (максимальная доза 10 000 МЕ за 12 часов); надропарин кальция (фраксипарин) подкожно по 100–225 МЕ/кг 2 раза в сутки.

Вместе с тем, как отмечают С. В. Гуляев и О. Г. Кривошеева (2009), «коррекция нарушений гемостаза, ранее считавшаяся первоочередной задачей в лечении геморрагического васкулита, в настоящее время рассматривается лишь в качестве вспомогательного метода, перспективы которого оцениваются критически». В клинических рекомендациях «Ревматология» (2010) гепарин не включен в комплекс лечебных мероприятий при геморрагическом васкулите.

Лечение глюкокортикостероидными препаратами

Как было указано выше, глюкокортикостероиды оказывают мощное противовоспалительное и иммунодепрессантное действие, что является обоснованием их применения при геморрагическом васкулите. Однако назначение глюкокортикостероидных препаратов должно производиться по строгим показаниям.

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008), в клинических рекомендациях Ассоциации ревматологов России «Ревматология» (2010) показанием к назначению глюкокортикостероидов при геморрагическом васкулите считаются тяжелые формы геморрагического васкулита с поражением желудочно-кишечного тракта, легких (кровохаркание) и почек.

Н. Л. Козловская (2008) считает, что при геморрагическом васкулите глюкокортикоиды показаны также при тяжелом поражении кожи. Однако следует отметить, что в последние годы не все исследователи согласны с назначением глюкокортикостероидов при кожной пурпуре, потому что длительное лечение глюкокортикостероидными препаратами приводит к значительным побочным эффектам. Наряду с этим следует отметить, что лечение глюкокортикостероидами тяжелых кожных высыпаний, особенно рецидивирующих, дает несомненный положительный эффект.

При тяжелом течении кожных проявлений суточные дозы глюкокортикостероидной терапии окончательно не установлены. Однако многие считают, что при тяжело протекающей кожной пурпуре можно давать преднизолон в первоначальной дозе 0,5–1 мг/кг с последующим снижением суточной дозы на 5 мг в неделю после наступления значительного улучшения.

При поражении желудочно-кишечного тракта, сопровождающемся интенсивным болевым синдромом, рекомендуют вводить преднизолон внутривенно капельно по 300–500 мг/сут в течение 3 дней подряд с последующим переходом на прием внутрь по 0,5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 2–3 недель, затем дозу снижают по 5 мг каждые 3 суток до полной отмены (С. В. Гуляев, О. Г. Кривошеев — в национальном руководстве России «Нефрология», 2009). С. В. Гуляев и О. Г. Кривошеев подчеркивают, что желудочно-кишечное кровотечение (если оно обусловлено васкулитом, а не другими причинами) не является препятствием для назначения глюкокортикоидов внутрь, так как другие методы терапии при выраженной абдоминальной форме геморрагического васкулита малоэффективны.

О побочных эффектах системной глюкокортикоидной терапии см. в главе «Лечение ревматоидного артрита». При усугублении диспепсических явлений в ходе лечения глюкокортикостероидами можно назначить ингибиторы протонной помпы (например, омепразол 20 мг 1 раз в день).

Применение преднизолона при поражении почек см. ниже в разделе «Лечение гломерулонефрита».

Лечение цитостатиками

Как правило, цитостатики (обычно циклофосфамид) прежде всего применяют вместе с глюкокортикоидами при тяжелом течении гломерулонефрита (см. ниже).

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

Нестероидные противовоспалительные препараты применяются при кожно-суставной форме геморрагического васкулита с выраженными болями в суставах. Предпочтение отдается препаратам, блокирующим преимущественно ЦОГ-2 в связи с их значительно меньшим повреждающим влиянием на желудочно-кишечный тракт (нимесулид по 100 мг 2 раза в день внутрь, мелоксикам по 7,5–15 мг 1 раз в день внутрь, целекоксиб и це-

https://t.me/medknigi

лебрекс — внутрь в капсулах по 100 или 200 мг 1–2 раза в день).

Подробно о нестероидных противовоспалительных препаратах см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Обычно нестероидные противовоспалительные препараты при геморрагическом васкулите применяют недолго (около 7–10 дней), так как суставной синдром быстро купируется.

Сеансы плазмафереза

Плазмаферез является высокоэффективным методом лечения геморрагического васкулита. Механизм положительного терапевтического действия плазмафереза изложен выше, здесь лишь еще раз подчеркнем важность удаления из крови циркулирующих иммунных комплексов, провоспалительных цитокинов.

Как правило, плазмаферез применяют при тяжелом течении геморрагического васкулита, протекающего с выраженным абдоминальным синдромом и поражением почек, а также при развитии ДВС-синдрома. Однако после сеансов плазмафереза значительно уменьшаются выраженные кожные поражения. За одну процедуру плазмафереза удаляется около 1,0–1,5 л плазмы, которая замещается альбумином, а при развитии ДВС-синдрома и дефиците антитромбина III — свежезамороженной плазмой (она является богатым источником антитромбина III). Обычно требуется от 6 до 8 процедур плазмафереза, а при тяжелом поражении почек — даже 10–12 процедур.

Плазмаферез применяется также в комплексной терапии варианта геморрагического васкулита, протекающего с криоглобулинемией.

Лечение ритуксимабом

Ритуксимаб содержит химерные (мышиные/человеческие) моноклональные антитела, которые специфически связываются с трансмембранным антигеном CD20, который расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах. В итоге уменьшается количество В-лимфоцитов, ингибируются процессы аутоантителообразования, уменьшается выраженность иммуновоспалительного процесса в сосудах.

Г. А. Суханова и С. А. Васильев (2009) указывают, что ритуксимаб может быть применен при тяжелом течении геморрагического васкулита.

Ритуксимаб (мабтера) вводится внутривенно капельно в разведении изотоническим раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы в дозе 375 мг/м^2 1 раз в неделю 2–4 недели подряд. Начальная скорость введения 50 мг/ч, в дальнейшем ее увеличивают на 50 мг/ч каждые 30 минут до 400 мг/ч (максимальная скорость введения). Последующие инфузии можно начинать со скоростью 100 мг/ч и каждые 30 минут повышать скорость на 100 мг/ч до максимальной скорости 400 мг/ч.

Перед началом введения препарата целесообразно предварительно принять парацетамол и димедрол, что позволит уменьшить выраженность побочных действий (в частности, повышения температуры тела, гриппоподобного синдрома, аллергических реакций).

Подробно о ритуксимабе и его побочных эффектах см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение сульфасалазином и колхицином

Еще в 1925 г. E. Frank сформулировал гипотезу, согласно которой в основе болезни Шенлейна-Геноха (геморрагического васкулита) лежит аутоиммунизация токсинами, в продукции которых в ряде случаев участвует кишечная флора. В соответствии с этим учением ведущим механизмом развития пурпуры Шенлейна-Геноха является патологическое повышение проницаемости стенки тонкой кишки для макромолекул вследствие ее воспаления, при этом резко возрастает синтез IgA В-лимфоцитами иммунной системы кишечника (О. Г. Кривошеев, С. В. Гуляев, 2004). Обращает на себя внимание также и сходство морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки у больных с геморрагическим васкулитом и болезнью Крона.

Сульфасалазин на протяжении многих лет применяется для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона и неспецифического язвенного колита) и ревматоидного артрита.

Известно, что сульфасалазин обладает выраженным противовоспалительным эффектом, ингибирует продукцию провоспалительных простагландинов и цитокинов, подавляет образование аутоантител. Подробно о механизме действия сульфасалазина и его побочных эффектах — см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Все вышеизложенное создает предпосылки для лечения геморрагического васкулита сульфасалазином (О. Кривошеев, С. Гуляев, 2004).

Колхицин — алкалоид, выделенный из семян и корнеплодов растения Colchicum autamnale (безвременника), традиционно применяется для лечения подагры (см. главу «Лечение подагры»). Однако следующие механизмы действия позволя-

ют предполагать возможность применения колхицина при геморрагическом и других васкулитах:

- ингибирование экспрессии молекул адгезии на мембранах лейкоцитов и эндотелиоцитах;
- подавление подвижности и хемотаксиса лейкоцитов, адгезии их к эндотелию и диапедез в зону воспаления (при васкулите — в воспаленную сосудистую стенку);
- ингибирование высвобождения из тучных клеток гистамина и медиаторов воспаления лейкотриенов.

С. В. Гуляев, О. Г. Кривошеев (2009) рекомендуют при поражении кожи при геморрагическом васкулите применять сульфасалазин (внутрь по 500–1000 мг 2 раза в сутки) или колхицин (внутрь по 1–2 мг 1 раз в день). Подробно о колхицине см. в главе «Лечение подагры».

Лечение гломерулонефрита

Лечебная тактика при развитии гломерулонефрита у больных геморрагическим васкулитом определяется выраженностью клинических проявлений, степенью тяжести и морфологическим вариантом гломерулонефрита. При геморрагическом васкулите могут наблюдаться практически все морфологические варианты, но наиболее часто встречается мезангиопролиферативный гломерулонефрит с отложениями IgA (Coppo R. и соавт., 1999).

Существует следующая морфологическая классификация гломерулонефрита при геморрагическом васкулите (Heptinstall R. H., 1992):

Класс I — нет полулуний, минимальные изменения в клубочках

Класс II — нет полулуний

А) мезангиальная пролиферация

Б) фокально-сегментарная эндокапиллярная пролиферация

В) диффузная эндокапиллярная пролиферация.

Класс III — полулуния в нескольких клубочках (<50%)

А) фокальная эндокапиллярная пролиферация

Б) диффузная эндокапиллярная пролиферация

Класс IV — полулуния в большинстве клубочков (50–75%)

А) фокальная эндокапиллярная пролиферация

Б) диффузная эндокапиллярная пролиферация

Класс V — полулуния в большинстве клубочков (>75%)

А) фокальная эндокапиллярная пролиферация

Б) диффузная эндокапиллярная пролиферация

Класс VI — псевдомембранопролиферативный гломерулонефрит.

При тяжелом течении гломерулонефрита (нефротический синдром с нормальной или нарушенной функцией почек; более 50% клубочков с эпителиальными полулуниями) общепринятой является следующая схема лечения:

- *преднизолон* внутрь по 1 мг/кг/сут (или лучше метилпреднизолон, медрол, исходя из паритета 5 мг преднизолона = 4 мг метилпреднизолона, медрола) в течение 4–6 недель, затем снижение дозы по 2,5 мг в неделю до полной отмены, или преднизолон (или солу-медрол) внутривенно капельно по 15 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней подряд (всего от 6 до 20 трехдневных пульсов с интервалами между ними 3–4 недели);
- *циклофосфамид* внутривенно капельно в дозе 15 мг/кг 1 раз в 3–4 недели (можно вместе с преднизолоном или солумедролом во 2-й день пульс-терапии) под контролем количества лейкоцитов в периферической крови и трансаминаз сыворотки крови (всего от 6 до 20 пульсов);
- *плазмаферез* с объемом удаляемой плазмы 30–60 мл/кг — 10–14 сеансов.

Имеются работы об эффективности комбинированной пероральной терапии преднизолоном и циклофосфамидом при тяжелом течении гломерулонефрита (методика изложена ранее).

Для лечения тяжело протекающего гломерулонефрита (в том числе быстропрогрессирующего и с нефротическим синдромом) можно использовать *иммуноглобулин* внутривенно (см. выше) по 400–1000 мг/кг в течение 5 суток, повторные курсы 1 раз в месяц в течение 6 месяцев.

Иммуноглобулин для внутривенных введений способствует растворению иммунных комплексов в клубочках почек и подавлению иммуновоспалительного процесса.

При гломерулонефрите с изолированным мочевым синдромом с незначительной протеинурией (до 0,5 г/сут) и сохраненной функцией почек активной терапии не требуется, достаточно применения антиагрегантов (например, курантила), однако многие специалисты рекомендуют еще и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. При изолированной протеинурии 0,5–1,0 г в сутки показаны не только антиагреганты, но и ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II. Эти препараты ингибируют ренинангиотензиновую систему почек, уменьшают внутриклубочковую гипертензию, улучшают функцию эндотелия капилляров клубочков и четко проявляют антипротеинурический эффект. Более целесообразны ингибиторы АПФ с преимущественным тканевым эффектом (периндоприл, рамиприл). Дозы подбираются индивидуально с учетом артериального давления.

https://t.me/medknigi

Критерии стойкой ремиссии и выздоровления при геморрагическом васкулите:

- отсутствие в течение 3–6 месяцев новых высыпаний на коже;
- ликвидация периферических трофических нарушений кожи (эрозий, язв, некрозов);
- исчезновение синдрома Рейно;
- нормализация биохимических показателей крови;
- нормализация количества циркулирующих иммунных комплексов и уровня иммуноглобулина А в крови;
- стойкая нормализация анализа мочи.

В заключение целесообразно привести краткие итоговые рекомендации по дифференцированной терапии геморрагического васкулита в зависимости от преобладающих клинических симптомов (Н. Л. Козловская, 2008):

- устранение возможного этиологического фактора (при наличии инфекции — антибактериальная терапия, устранение из рациона пищевых аллергенов, исключение лекарств, которые могли послужить причиной развития геморрагического васкулита и т. д.);
- лечение кожного и суставного синдромов без висцеральных проявлений нестероидными противовоспалительными препаратами;
- при тяжелом поражении кожи, ЖКТ, легких — глюкокортикоидные препараты;
- при тяжелом поражении почек с нефротическим синдромом — глюкокортикоиды, циклофосфамид, плазмаферез (см. выше).

Прогноз при геморрагическом васкулите у большинства больных благоприятный, они выздоравливают. Однако у 10–15% больных возможно рецидивирующее течение с частыми обострениями, прогрессирующим поражением почек и развитием в последующем хронического гломерулонефрита.

Лечение эссенциального криоглобулинемического васкулита

Режим и питание больных

Важнейшим признаком эссенциального криоглобулинемического васкулита является ортостатическая пурпура, усиливающаяся на холоде. Учитывая это, больные должны избегать переохлаждения, тепло одеваться в холодную погоду, носить теплую обувь и перчатки, а также избегать длительного пребывания на ногах в одной и той же позе, особенно в холодную погоду.

В ряде случаев может быть полезна диета со сниженным содержанием белка (Bombardiery и соавт., 1992), однако механизм положительного терапевтического влияния такой диеты не ясен. Предполагается снижение вязкости крови при использовании малобелковой диеты.

Основными методами лечения эссенциального криоглобулинемического васкулита являются системная глюкокортикостероидная терапия, цитостатическая терапия, плазмаферез. Выбор и объем терапии в значительной мере определяются степенью активности заболевания.

Лечение эссенциального криоглобулинемического васкулита с минимальной (I) степенью активности

- *Глюкокортикостероидная терапия:* преднизолон в низких дозах 0,1–0,2 мг/кг/сут (при недостаточной эффективности таких доз они, конечно, повышаются) до достижения оптимального эффекта с последующим снижением по 1,25 мг (1/4 т) в неделю. Низкие дозы преднизолона хорошо контролируют кожную пурпуру и артралгии;
- *нестероидные противовоспалительные препараты* не являются обязательным методом терапии при минимальной степени активности, потому что глюкокортикостероиды хорошо купируют суставной синдром. Однако если боли в суставах сохраняются, можно рекомендовать нестероидные противовоспалительные препараты, лучше ЦОГ-2 ингибиторы (нимесулид 100 мг 2 раза в сутки, мелоксикам 15 мг/сутки 1 раз или целекоксиб 100–200 мг 2 раза в день). Следует помнить о возможном повреждающем влиянии и глюкокортикоидов, и нестероидных противовоспалительных препаратов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и целесообразности профилактического приема ингибитора протонной помпы омепразола 20 мг 1 раз в день. Разумеется, ЦОГ-2-ингибиторы значительно реже вызывают НПВП-гастропатию. Следует все-таки подчеркнуть, что к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов следует подходить осторожно, тем более что они могут усугубить поражение печени;
- *колхицин* — назначается внутрь по 1–2 мг 1 раз в день, может оказаться эффективным при кожной пурпуре и суставном синдроме;
- могут быть рекомендованы *антиагреганты* (наиболее часто пентоксифиллин по 200–300

мг/сут) длительно, в течение 6 месяцев и иногда дольше;
- *низкомолекулярный гепарин* эноксапарин 0,2–0,4 мл 1 раз в день подкожно.

Лечение эссенциального криоглобулинемического васкулита с умеренной (II) степенью активности

- *Глюкокортикостероидная терапия:* преднизолон в суточной дозе 0,2–0,5 мг/кг до достижения оптимального терапевтического эффекта (около 4 недель) с последующим снижением дозы по 2,5 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы;
- *цитостатические средства* (при вовлечении почек в патологический процесс): циклофосфамид 1 мг/кг/сут до развития терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 25 мг каждые 2–3 месяца, или азатиоприн 25–50 мг в сутки. Однако следует отметить, что в некоторых случаях при умеренной активности заболевания, при отсутствии поражения почек или незначительном поражении можно обойтись без цитостатической терапии (если глюкокортикостероиды хорошо контролируют заболевание);
- *плазмаферез* — важнейший метод лечения эссенциального криоглобулинемического васкулита, но при умеренной активности и хорошем эффекте глюкокортикостероидной терапии нередко удается обойтись без него. Однако если присоединяется полинейропатия или синдром гипервязкости крови с тромботическими осложнениями различной локализации (синдром гипервязкости крови обусловлен высоким уровнем криоглобулинов в крови, СОЭ при этом может быть очень низкой, менее 3–4 мм/час), необходимо срочно проводить плазмаферез и усилить лечение цитостатиками;
- *антиагрегантная терапия:* пентоксифиллин вначале внутривенно капельно 200–300 мг/сут в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида около 7–10 инфузий, затем внутрь 600–800 мг/сут в течение 4–6 недель, в последующем 200–300 мг в сутки в течение нескольких месяцев;
- *нефракционированный гепарин* 20 000 ЕД/сут под кожу живота в 4 инъекции в течение 4–6 недель или *низкомолекулярный гепарин* эноксапарин 0,2–0,4 мл (20–40 мг) подкожно 1 раз в день.

Лечение эссенциального криоглобулинемического васкулита с высокой (III) степенью активности и тяжелым течением

- *Глюкокортикостероидная терапия:* преднизолон в суточной дозе 1,0–1,5 мг/кг до достижения терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 2,5 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы;
- *цитостатические препараты:* циклофосфамид 1–2 мг/кг массы тела в сутки (некоторые даже допускают дозу до 3 мг/кг/сут) до развития терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 25 мг каждые 2–3 месяца или азатиоприн 50–100 мг/сутки;
- *плазмаферез* — 7–10 процедур в течение 14 дней с удалением плазмы в объеме 60 мл/кг с замещением ее альбумином или свежезамороженной плазмой;
- лечение *антиагрегантами* и *гепарином* аналогично тому, как это рекомендовано при умеренной активности заболевания.

Эскалационная терапия

Эскалационная терапия проводится при тяжелом течении эссенциального криоглобулинемического васкулита с поражением почек в виде быстропрогрессирующего гломерулонефрита, при системном поражении других органов, синдроме высокой вязкости крови:
- *плазмаферез* 7–10 сеансов в течение 14 дней с удалением плазмы в объеме 60 мл/кг с замещением альбумином. Как указывают С. Г. Пальшина и В. И. Васильев (2010), наиболее предпочтителен метод афереза с гепаринокриофракционированием: курс из 6–7 процедур через 1–2 дня, при этом свежезамороженную плазму пациента после размораживания центрифугируют при комнатной температуре. Затем ее, очищенную от криоглобулинов и содержащую нормальные иммуноглобулины и альбумин, вводят этому же пациенту. Следует учитывать, что любой плазмаферез (как обычный, так и с двойной фильтрацией, т. е. криоаферез) значительно уменьшает количество криоглобулинов в крови и может спровоцировать синдром «рикошета» с новым резким нарастанием криоглобулинемии. Предотвратить синдром «рикошета» позволяет сопутствующая терапия цитостатиками;
- *пульс-терапия метилпреднизолоном* (солумедролом) — 1000 мг внутривенно капельно в

https://t.me/medknigi

300–400 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 35–45 минут 1 раз в день 3 дня и циклофосфамидом (15 мг/кг/сут) 1 раз на 2-й день пульс-терапии метилпреднизолоном внутривенно капельно;
- *лечение антиагрегантами и гепарином* (как было указано выше).

С. Г. Пальшина и В. И. Васильев (2010) рекомендуют проводить лечение тяжелой формы криоглобулинемического васкулита следующим образом:
- преднизолон внутрь 40–50 мг в день;
- метилпреднизолон в виде пульс-терапии (по 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в день 3 дня);
- циклофосфамид — 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 2 недель, затем по 200 мг/нед внутримышечно до купирования острого процесса;
- экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, криоаферез, двойная фильтрация плазмы, аферез с гепаринокриофракционированием) в сочетании с комбинированной пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфамидом;
- в последующем при криоглобулинемическом васкулите, ассоциированном с вирусом гепатита С, проводится противовирусная терапия (см. ниже).

Противовирусная терапия

Согласно литературным данным, у 80% больных эссенциальным криоглобулинемическим васкулитом выявляются в крови маркеры вируса гепатита С. Инфицирование вирусом гепатита С рассматривают как один из этиологических факторов эссенциального криоглобулинемического васкулита. Согласно данным Pasero G. P. и соавт. (1995), Pawlotsky J. M. и соавт. (1995) и др., назначение интерферона-α по 6 млн. ЕД подкожно 3 раза в неделю не менее 6 мес. приводило к клинической ремиссии криоглобулинемического васкулита. Однако после прекращения лечения интерфероном-α у многих больных наступали обострения васкулита, кроме того, лечение интерфероном-α может приводить к образованию нейтрализующих антител к нему, что может вызвать обострение самого васкулита. По данным Ferri C. (2004), следует избегать применения интерферона-α у пациентов с клиникой полинейропатии.

И все-таки доминирующей точкой зрения в настоящее время является представление о необходимости противовирусной терапии при криоглобулинемическом васкулите, ассоциированном с вирусом гепатита С. Проводится следующая противовирусная комбинированная терапия:
- генотип 1 вируса гепатита С: интерферон-α (интрон) 3 млн. МЕ 3 раза в неделю подкожно + рибавирин ежедневно (1000 мг при массе тела <75 кг и 1200 мг при массе тела >75 кг) в течение 12 мес.;
- генотип 2 или 3: интерферон-α (интрон) 3 млн. МЕ 3 раза в неделю подкожно + рибавирин ежедневно (1000 мг при массе тела <75 кг и 1200 мг при массе тела >75 кг) в течение 6 месяцев.

В последнее время начали применять для лечения криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с вирусом гепатита С, пегилированный интерферон (пегасис) по 180 млн. ЕД 1 раз в неделю в комбинации с рибавирином (600–1200 мг/сут). При 1-м и 4-м генотипах вируса гепатита С лечение длится 12 мес., при 2-м и 3-м — 6 мес.

Следует отметить, что наибольшая эффективность противовирусной терапии отмечена при начальных проявлениях криоглобулинемического васкулита. При выраженном васкулите часто приходится проводить более длительную противовирусную терапию — 18–24 месяца.

Положительный эффект противовирусной терапии при эссенциальном криоглобулинемическом васкулите обусловлен не только элиминацией вируса гепатита С, но и иммуномодулирующим действием противовирусной терапии.

Подробно о противовирусной терапии гепатита С и о побочных эффектах см. в главе «Лечение хронического гепатита» (т. 3 Руководства по лечению внутренних болезней «Лечение болезней печени, поджелудочной железы, желчных путей»).

Лечение ритуксимабом

В последние годы обсуждается возможность лечения эссенциального криоглобулинемического васкулита ритуксимабом, получен положительный терапевтический эффект.

Ритуксимаб (мабтера) содержит химерные (мышиные/человеческие) моноклональные антитела к антигену CD20 В-лимфоцитов. Вводится внутривенно капельно 375 мг/м^2 1 раз в неделю 4 недели.

Подробно о препарате см. в главе «Лечение ревматоидного артрита». В настоящее время опубликованы результаты ряда исследований по лечению ритуксимабом криоглобулинемического васкулита с поражением почек, нервной системы и формы с генерализованным поражением (Roccatello D. и соавт., 2004; Quartuccio L. и соавт., 2006; Fin

Zheng Jun Cai и соавт., 2006; Cacoub P. и соавт., 2008). Получены положительные результаты, в 80% случаев удавалось добиться ремиссии с нормализацией уровня криоглобулинов в крови, СОЭ, РФ и значительного уменьшения протеинурии.

Sansonno D. и соавт. (2003) показали положительный эффект ритуксимаба у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С, резистентным к лечению интерфероном-α. На фоне терапии ритуксимабом (375 мг/м^2 в неделю в течение 4 недель) полный ответ отмечен у 80% больных, однако у всех ответивших на лечение ритуксимаба пациентов отмечалось двукратное увеличение виремии.

В связи с возможным увеличением виремии на фоне применения ритуксимаба у больных криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С, предложено проводить терапию ритуксимабом в комбинации с пегилированным интерфероном-α и рибавирином.

В клинических рекомендациях АРР (2010) ритуксимаб включен в схему лечения эссенциального криоглобулинемического васкулита, которая выглядит следующим образом:

- индукция ремиссии (3–6 мес.): глюкокортикоиды + плазмаферез + противовирусные средства + циклофосфамид при тяжелом васкулите + ритуксимаб;
- поддержание ремиссии (2–5 лет): глюкокортикоиды + противовирусная терапия ± ритуксимаб.

Прогноз определяется степенью тяжести заболевания и выраженностью поражения почек, печени. При тяжелом течении криоглобулинемического васкулита и тяжелом гломерулонефрите возможен летальный исход.

Лечение микроскопического полиангиита

Микроскопический полиангиит относится к АНЦА-ассоциированным системным васкулитам. Объем лечебных мероприятий определяется степенью активности заболевания, тяжестью течения и выраженностью поражения почек.

При этом следует подчеркнуть, что основой лечения является комбинированная терапия глюкокортикостероидами и циклофосфамидом.

Лечение микроскопического полиангиита с минимальной (I) степенью активности

- *Глюкокортикостероидные препараты:* преднизолон 15 мг/сут в 2 приема в первой половине дня не менее 2 месяцев до достижения оптимального терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы;
- *цитостатические средства:* циклофосфамид 25–50 мг в сутки, или азатиоприн (имуран) 50–100 мг в сутки, или метотрексат 15 мг в неделю;
- *антиагреганты:* пентоксифиллин 200–300 мг внутривенно капельно 1 раз в день около 7–10 инфузий, затем 600–800 мг/сут 4–6 недель, затем 200–300 мг/сут около 6–12 месяцев.
- *гепарины* — нефракционированный гепарин 15 000–20 000 ЕД в сутки в 4 введения 4–6 недель с постепенным снижением дозы или лучше низкомолекулярные гепарины, например, эноксапарин (клексан) 20–40 мг (0,2–0,4 мл) подкожно 1 раз в день в течение 4–6 недель.

Лечение микроскопического полиангиита с умеренной (II) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон в суточной дозе 0,5 мг/кг в 2 приема в первой половине дня около 2 недель до достижения терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 1,25 мг/нед до минимальной поддерживающей дозы;
- *цитостатические препараты:* циклофосфамид 50–100 мг в день, или метотрексат 15 мг в неделю, или азатиоприн 50–100 мг в сутки.
- *гепарин и антиагреганты* — так же, как при микроскопическом полиангиите умеренной степени активности.

Лечение микроскопического полиангиита с высокой (III) степенью активностью и тяжелым течением

А. **Эскалационная терапия** проводится при наиболее тяжелом течении с нарушением функций жизненно важных органов, в частности почек (увеличение креатинина в крови >500 мкмоль/л), легких (пневмонит, кровохаркание) с развитием тяжелой полинейропатии:

- *плазмаферез* — 7–10 процедур в течение 14 дней с удалением плазмы в объеме 60 мл/кг с замещением ее равным объемом 5% альбумина;
- *пульс-терапия метилпреднизолоном* (солумедролом) — 1000 мг внутривенно капельно в течение 35–45 минут 1 раз в день 3 дня и циклофосфамидом (15 мг/кг/сут) внутривенно капельно 1 раз, обычно на второй день пульс-терапии метилпреднизолоном.

Б. **Индукционная терапия:**

- *глюкокортикостероидная терапия:* преднизолон 1 мг/кг/сут в 2 приема в первой половине дня до достижения оптимального терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 2,5 мг в неделю до минимальной поддерживающей (она индивидуальна, но обычно 7,5 мг/сут), которую следует принимать в течение 4–6 месяцев;
- *цитостатические средства:* циклофосфамид 2 мг/кг/сут в 3 приема в течение 7–10 дней (при быстропрогрессирущем течении — 3 мг/кг) с последующим снижением в течение 2–3 месяцев на 25–50 мг в месяц. Общая длительность лечения циклофосфамидом в поддерживающей дозе 0,5 мг/кг/сут несколько месяцев (некоторые считают, что не <12 месяцев);
- *иммуноглобулины* внутривенно (особенно показаны при недостаточной эффективности цитостатиков), иммуноглобулин 0,4–2,0 г/кг/сут в течение 3–5 дней, при необходимости возможны повторные инфузии 1 раз в 4 недели;
- *лечение антиагрегантами, гепарином.*

В. **Поддерживающая терапия:**

- *глюкокортикостероиды:* преднизолон 5–10 мг/сут в 1 прием в первой половине дня;
- *цитостатические средства:* для поддержания ремиссии при микроскопическом полиангиите применяют азатиоприн или циклофосфамид. Возможно также лечение метотрексатом. Лечение циклофосфамидом проводится в суточной дозе 100 мг в течение 12–24 месяцев. Однако такая длительная терапия может приводить к выраженным побочным эффектам. Азатиоприн вызывает побочные эффекты реже циклофосфамида, суточная доза азатиоприна — 1,5–2 мг/кг.

 После достижения ремиссии при лечении циклофосфамидом можно перевести пациента на поддерживающую терапию азатиоприном. Длительность лечения микроскопического полиангиита патогенетическими препаратами (глюкокортикоидами и цитостатиками) для поддержания ремиссии может длиться 2–5 лет;
- *антиагрегант:* пентоксифиллин в начале лечения 200–300 мг/сут внутривенно капельно, далее по 600–800 мг/сут 4–6 недель, в последующем 200–300 мг/сут 6–12 месяцев.

Прогноз при микроскопическом полиангиите не вполне благоприятен, 5-летняя выживаемость около 65%. Во многом прогноз определяется степенью поражения почек, при тяжелом поражении почек прогноз плохой, больные умирают от почечной недостаточности. Кроме того, причиной смерти могут быть тяжелые инфекционные осложнения (в том числе тяжелые пневмонии).

Лечение гранулематоза Вегенера

Лечение гранулематоза Вегенера близко к лечению микроскопического полиангиита. Гранулематоз Вегенера является также АНЦА-ассоциированным системным васкулитом.

Основа лечения —сочетанное применение глюкокортикостероидов и циклофосфамида.

Лечение гранулематоза Вегенера с минимальной (I) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 15 мг/сут в 2 приема в первой половине дня не менее 2 месяцев до достижения оптимального эффекта с последующим снижением дозы по 1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы 5–10 мг в день;
- *цитостатическая терапия:* циклофосфамид 50 мг в сутки или метотрексат 10–15 мг в неделю;
- *триметоприм-сульфаметоксазол* (бисептол) 160/800 мг 2 раза в сутки для профилактики инфекционных осложнений, вызываемых пневмоцистой в период индукции ремиссии. В настоящее время рекомендуется только пациентам с изолированным поражением верхних дыхательных путей, но не с поражением легких или почек (Е. Н. Семенкова, 2001);
- *антиагреганты:* пентоксифиллин в начале лечения 200–300 мг/сут внутривенно капельно 10–15 инъекций, затем 600–800 мг/сут 4–6 недель, в последующем 200–300 мг в сутки 6–12 месяцев;
- *гепарин* нефракционированный 20 000 ЕД/сут под кожу живота в 4 инъекции или лучше низкомолекулярный гепарин эноксапарин 1 мг/кг/сут в течение 4–6 недель.

Лечение гранулематоза Вегенера с умеренной (II) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 0,5–0,6 мг/кг/сут до достижения оптимального эффекта (около 3–4 недель) с последующим снижением дозы на 2,5 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы 5–7,5 мг/сут;
- *цитостатическая терапия:* циклофосфамид 1 мг/кг/сут до развития эффекта с последующим

https://t.me/medknigi

снижением дозы на 25 мг каждые 2–3 месяца или метотрексат 20 мг в неделю (у пациентов без быстропрогрессирующего нефрита и тяжелого поражения легких);
- *лечение пентоксифиллином и гепарином* — так же, как при I ст. активности (см. выше).

Лечение гранулематоза Вегенера с высокой (III) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 1 мг/кг/сут до наступления терапевтического эффекта (около 3–4 недель) с последующим снижением дозы на 2,5 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы (5–7,5 мг);
- *цитостатическая терапия* — циклофосфамид 2–3 мг/кг/сут до наступления терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 25 мг каждые 2–3 месяца или метотрексат 15–20 мг в неделю;
- *антиагрегантная терапия и лечение гепарином* проводятся так же, как при I ст. активности (см. выше).

Лечение гранулематоза Вегенера с высокой (III) степенью активности и быстропрогрессирующим течением

А) **Эскалационная терапия:**
- *Плазмаферез* — 7–10 сеансов в течение 14 дней, плазма удаляется в объеме 60 мл/кг с заменой удаленной плазмы 5% раствором альбумина;
- *пульс-терапия метилпреднизолоном* (1000 мг внутривенно капельно 1 раз в день 3 дня) и циклофосфамидом (15 мг/кг/сутки) во второй день пульс-терапии метилпреднизолоном;
- пентоксифиллин и гепарин (см. выше).

Б) **Индукционная терапия:**
- *глюкокортикостероиды:* преднизолон 1,5 мг/кг/сут в течение нескольких дней, затем по 1 мг/кг/сут до наступления эффекта с последующим снижением дозы по 1,25 мг в неделю в течение 4–6 месяцев до минимальной поддерживающей дозы;
- *цитостатическая терапия:* циклофосфамид 3–5 мг/кг/сут 7–10 дней с последующим уменьшением дозы до 1–2 мг/кг/сут, доза снижается в течение 2–3 месяцев по 25–50 мг в месяц. Общая длительность лечения циклофосфамидом не менее 12 месяцев;
- *иммуноглобулины* внутривенно обычно применяются при рефрактерности к вышеприведенной терапии, иммуноглобулин вводится в дозе 0,4–2,0 г/кг/сут в течение 3–5 дней, при необходимости допускается повторное введение в той же дозе 1 раз каждые 4 недели;
- *антиагреганты* (пентоксифиллин) и *гепарин* — см. выше.

В) **Поддерживающая терапия:**
- *глюкокортикостероиды:* преднизолон 5–10 мг в сутки в 1 прием в первой половине дня;
- *цитостатические средства:* азатиоприн 2 мг/кг/сут;
- *антиагрегант* пентоксифиллин — в начале лечения 200–300 мг/сут внутривенно капельно 10–15 инфузий, затем 600–800 мг/сут 4–6 недель, в последующем 200–300 мг/сут около 6–12 месяцев;
- *гепарин* нефракционированный 20 000 ЕД/сутки в 4 инъекции 4–6 недель или лучше низкомолекулярный гепарин, например, эноксипарин 40 мг в сутки 1 раз в день подкожно.

Схема лечения генерализованной формы гранулематоза Вегенера по А. Фаучи

Целесообразно привести схему лечения гранулематоза Вегенера, предложенную A. Fauci и соавт., которую называют «золотым стандартом» лечения этого васкулита.

- **Первоначальное лечение:** циклофосфамид 2 мг/кг/сут в течение 6–12 месяцев; преднизолон 1 мг/кг/сут в первые 3 месяца с постепенным снижением дозы до 7,5 мг/сут. При развитии осложнений (токсический мочевой пузырь) рекомендуется пульс-терапия циклофосфамидом (15 мг/кг внутривенно капельно) 1 раз в 4 недели или перевод больного на лечение метотрексатом, начиная с дозы 0,3 мг/кг/нед (но не более 15 мг/нед). Через 1–2 недели, если метотрексат переносится хорошо, дозу его можно повышать на 2,5 мг/нед, пока она не достигнет 20–25 мг/нед. Общая продолжительность первоначального лечения около 6–12 мес.
- **Поддержание ремиссии:** применяются метотрексат 15–25 мг/нед или азатиоприн 50–100 мг/день, или циклофосфамид 0,5 мг/кг/сут. Лечение длится около 12–18 мес.

В ходе лечения обязателен мониторинг за общим анализом крови (количество лейкоцитов должно быть $>3,0\times10^9$/л, количество нейтрофилов $>1,0\times10^9$/л) еженедельно; анализ мочи, печеночные тесты, уровень креатинина сыворотки крови определяются 1 раз в месяц.

https://t.me/medknigi

Лечение гранулематоза Вегенера с выраженным поражением почек

- Для индукции ремиссии применяют *пульс-терапию метилпреднизолоном в* дозе 500–1000 мг внутривенно капельно 1 раз в день в течение 3 дней, далее проводится лечение преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут не менее 1 месяца, после чего дозу преднизолона постепенно снижают до 10 мг/сут к 6-му месяцу лечения.
- *Циклофосфамид* назначается в виде пульс-терапии в дозе 800–1000 мг внутривенно капельно 1 раз в месяц ежемесячно или внутрь в дозе 1–3 мг/кг/сут (150–200 мг) в течение 4–6 мес. Дозы циклофосфамида для пульс-терапии зависят от возраста пациента и уровня креатинина в крови (**табл. 78.22**).
- При быстром развитии почечной недостаточности (креатинин > 500 мкмоль/л) и наличии в почечном биоптате изменений, которые можно рассматривать как потенциально обратимые, проводится *плазмаферез* (7–10 сеансов в течение 2 недель).
- Проведение *гемодиализа* может понадобиться приблизительно 15–20% больных сразу же после установления диагноза гранулематоза Вегенера при прогрессирующем нарастании азотемии. После восстановления функции почек на фоне иммуносупрессивной терапии гемодиализ может быть прекращен. Однако, к сожалению, у многих больных с тяжелым поражением почек в последующем может развиться терминальная хроническая почечная недостаточность, что потребует проведения перманентного гемодиализа.

Поддерживающая терапия при гранулематозе с поражением почек

После достижения ремиссии (обычно на это уходит около 5–6 мес.) пациент продолжает лечение глюкокортикоидами и цитостатиками в поддерживающей дозе. Доза преднизолона индивидуальна и может колебаться от 7,5 до 10 мг/сут. Поддерживающая доза циклофосфамида обычно составляет 100 мг/сут (реже 50 мг/сут), которую следует принимать не менее 12 мес. (лучше 24 мес.), иногда дольше. В связи с выраженной токсичностью циклофосфамида можно использовать альтернативный вариант: после достижения ремиссии заменить циклофосфамид менее токсичным азатиоприном в дозе 2 мг/кг/сут.

Оптимальная длительность поддерживающей терапии цитостатиками может колебаться от 2 до 5 лет, после чего лечение может быть прекращено.

Таблица 78.22. Дозы циклофосфамида при проведении пульс-терапии (исследование CYCLOPS)

Доза циклофосфамида в пульсовой терапии в зависимости от функции почек и возраста		
Возраст	**Креатинин (мкмоль/л)**	
	<300	**300-500**
<60	15 мг/кг/пульс	12,5 мг/кг/пульс
60-70	12,5 мг/кг/пульс	10 мг/кг/пульс
>70	10 мг/кг/пульс	7,5 мг/кг/пульс

Однако, как указывает Л. В. Козловская (2008), у 40% больных гранулематозом Вегенера с поражением почек в среднем через 18 мес. после прекращения лечения развивается обострение. При обострении гломерулонефрита лечение проводится так же, как и лечение для индукции ремиссии.

В литературе имеются сообщения о применении для поддержания ремиссии у больных гранулематозом Вегенера микофенолата мофетила в дозе 2 г/сут (Nowack R. и соавт., 1999; Langford C. A. и соавт., 2004), лефлуномида в дозе 40 мг/сут в сочетании с преднизолоном 10 мг/сут (Metzler C. и соавт., 1998).

Лечение рефрактерных форм гранулематоза Вегенера

В настоящее время для лечения рефрактерного к проводимой традиционной терапии глюкокортикостероидами и циклофосфамидом гранулематоза Вегенера рекомендуют применять:

- *иммуноглобулин* внутривенно 0,4–0,5 г/кг ежедневно в течение 4–5 дней с повторными курсами через 1–1,5 мес.;
- *микофенолата мофетил* — 2 г в день внутрь в течение 12–15 мес.;
- *лефлуномид* 30–45 мг в день в течение 12–15 мес.;
- *циклоспорин* в первоначальной дозе 3–5 мг/кг/сут с возможным последующим снижением дозы до 1–2 мг/кг/сут при получении эффекта, однако у некоторых больных при снижении дозы развивается рецидив. Кроме того, следует учитывать возможность нефротоксического действия циклоспорина.

В настоящее время в лечении рефрактерных форм гранулематоза Вегенера предлагается применять ритуксимаб в дозе 1000 мг внутривенно капельно дважды с интервалом в 2 недели (Omdal R.

https://t.me/medknigi

и соавт., 2005; Keogh K. и соавт., 2006; Aries P. M. и соавт., 2006).

Прогноз при гранулематозе Вегенера в настоящее время улучшился. Раньше без лечения все больные погибали. В настоящее время на фоне лечения глюкокортикостероидами и циклофосфамидом 5-летняя выживаемость больных превышает 75%. Основными причинами смерти могут быть сепсис, тяжелая пневмония, развивающаяся на фоне иммунодепрессантной, цитостатической терапии; рак мочевого пузыря (его развитию может способствовать длительная терапия циклофосфамидом); прогрессирующее поражение почек с хронической почечной недостаточностью.

Лечение синдрома Чарджа-Стросса

Лечение синдрома Чарджа-Стросса близко к лечению других АНЦА-ассоциированных васкулитов.

Лечение синдрома Чарджа-Стросса с минимальной (I) степенью активности

- *Глюкокортикостероидная терапия:* преднизолон 15–20 мг в сутки в 1–2 приема в первой половине дня (могут понадобиться более высокие дозы) до достижения оптимального терапевтического эффекта с последующим снижением дозы по 1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы (7,5–10 мг/день), которую приходится принимать 5–6 месяцев, нередко до 1 года. У некоторых больных ремиссия может наступить при нетяжелом течении заболевания при применении лишь одного преднизолона. При отсутствии эффекта от лечения можно попытаться повысить дозу преднизолона или перейти на комбинированную терапию с циклофосфамидом.
 Если в клинической картине заболевания доминирует бронхиальная астма, можно применять ингаляционные глюкокортикостероиды (см. главу «Лечение бронхиальной астмы»), что иногда позволяет даже снизить дозу пероральных глюкокортикостероидов на 20–30% (Ю. И. Гринштейн, 2001);
- *цитостатические препараты:* циклофосфамид 50 мг в сутки или метотрексат 15–25 мг в неделю, или азатиоприн 50–100 мг в сутки;
- *антиагрегант* пентоксифиллин 200–300 мг внутривенно капельно около 10 инфузий, затем 600–800 мг/сут 4–6 недель, в последующем 200–300 мг/сут 6–12 месяцев;
- *гепарин* нефракционированный 20 000 ЕД/сут в 4 инъекции под кожу живота 4 недели или лучше низкомолекулярный гепарин, например, эноксапарин — до 1 мг/кг/сут в течение 4–6 недель.

Лечение синдрома Чарджа-Стросса с умеренной (II) степенью активностью

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут в 1–2 приема в первой половине дня не менее 2 месяцев до достижения оптимального терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 2,5 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы 7,5–10 мг;
- *цитостатические средства:* циклофосфамид 50–100 мг/сут или метотрексат 15–20 мг/нед, или азатиоприн 50–100 мг в день;
- *антиагрегантная терапия и гепарин* — так же, как при умеренной степени активности.

В комплексной терапии при наличии приступов бронхиальной астмы можно применить ингаляционные глюкокортикостероиды. Купировать приступы удушья следует ингаляциями β_2-стимуляторов быстрого короткого действия (сальбутамол и др.) (см. главу «Лечение бронхиальной астмы»).

Лечение синдрома Чарджа-Стросса с высокой (III) степенью активностью

А) **Эскалационная терапия:**

- *плазмаферез* — 7–10 процедур (удаление плазмы в объеме 60 мл/кг с замещением ее 5% раствором альбумина;
- *пульс-терапия метилпреднизолоном* (1000 мг преднизолона, или 15 мг/кг/сут, внутривенно капельно 1 раз в день 3 дня) и циклофосфамидом (15 мг/кг/сут внутривенно капельно однократно);
- *пентоксифиллин и гепарин* — методика аналогична методике применения при низкой степени активности.

Б) **Индукционная терапия:**

- *глюкокортикостероиды:* преднизолон 1 мг/кг/сут в 1–2 приема в первой половине дня до достижения оптимального терапевтического эффекта с последующим снижением на 1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы (7,5–10 мг) в течение 4–6 месяцев;
- *цитостатические средства:* циклофосфамид 1–2 мг/кг/сут внутрь 7–10 дней с последующим снижением дозы. При быстром прогрессировании заболевания доза может быть

https://t.me/medknigi

повышена до 4 мг/кг/сут в течение 3 дней, затем 2 мг/кг/сут в течение 7 дней. Далее производится постепенное снижение дозы в течение 2–3 месяцев по 25–50 мг в месяц. Общая длительность лечения циклофосфамидом около 12 месяцев;

- *иммуноглобулин* внутривенно применяется при рефрактерности к лечению преднизолоном и циклофосфамидом; иммуноглобулин вводится в дозе 0,4–2,0 г/кг/сут в течение 3–5 дней, при необходимости — повторные инфузии 1 раз каждые 4 недели;
- при рефрактерном течении синдрома Чарджа-Стросса можно рекомендовать *ритуксимаб* — 1000 мг внутривенно дважды с интервалом в 2 недели в сочетании с глюкокортикоидами.

В) **Поддерживающая терапия:**

- *глюкокортикостероиды:* преднизолон 5–10 мг/сут в 1 прием в первой половине дня;
- *цитостатики:* азатиоприн 2 мг/кг/сут;
- *пентоксифиллин, гепарин* — аналогично тому, как было описано при I ст. активности.

Поддерживающая терапия длится 6–12 месяцев.

Прогноз при синдроме Чарджа-Стросса зависит от степени поражения почек, степени дыхательной недостаточности, генерализации самого васкулита. В настоящее время при комплексной терапии глюкокортикостероидами и циклофосфамидом 5-летняя выживаемость достигает 80–85%.

Лечение узелкового полиартериита

Основой лечения является комбинированная терапия глюкокортикостероидами и циклофосфамидом. Имеются определенные особенности лечения узелкового полиартериита у больных, инфицированных вирусом гепатита В.

Лечение узелкового полиартериита с минимальной (I) степенью активности

1. *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 15–20 мг/сут в 1–2 приема в первой половине дня около 2 месяцев до достижения оптимального эффекта с последующим снижением по 1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей терапевтической дозы. Следует отметить, что иногда при минимальной активности процесса удается контролировать течение узелкового полиартериита даже без цитостатических препаратов. Однако если не удается снизить дозу глюкокортикостероидов из-за обострения заболевания, а также при недостаточной их эффективности, следует к проводимой терапии добавлять цитостатические препараты.
2. *Цитостатические средства:* циклофосфамид 25–50 мг/сут или метотрексат 15–20 мг/нед, или азатиоприн 50–100 мг/сут. Чаще всего применяют циклофосфамид как наиболее эффективный препарат при системных васкулитах.
3. *Антиагреганты:* пентоксифиллин 200–300 мг/сут внутривенно капельно 1 раз в сутки, 5–6 инфузий, затем 600–800 мг/сут 4–6 недель, далее по 200–300 мг/сут длительно, в течение нескольких месяцев.
4. *Низкомолекулярный гепарин*, например, эноксапарин по 0,4 мл п/к 1 раз в день.

Лечение узелкового полиартериита с умеренной (II) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 0,5–1,0 мг/кг/сут в 1–2 приема в первой половине дня (обычно не менее 2 мес.) до получения положительного терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы 7,5–10 мг 1 раз в день длительно (многие месяцы);
- *цитостатические препараты:* циклофосфамид 50–100 мг/сут или метотрексат 15–20 мг/нед, или азатиоприн 50–100 мг/сут;
- лечение *антиагрегантом* пентоксифиллином и низкомолекулярным *гепарином* — так же, как описано выше.

 Следует отметить, что при наличии выраженных коронаритов более целесообразно применение *аспирина* (75 мг/сут) или *клопидогреля* 75 мг/сут.

Лечение узелкового полиартериита с тяжелым течением, высокой (III) степенью активности, креатинином сыворотки крови > 500 мкмоль/л

А. **Эскалационная терапия:**

- *плазмаферез* — 7–10 сеансов в течение 14 дней (удаление плазмы в объеме 60 мл/кг массы тела с замещением равным объемом 5% раствора альбумина;
- *пульс-терапия метилпреднизолоном* (1000 мг внутривенно капельно 1 раз в день 3 дня). Если пациент моложе 60 лет, возможно назначение циклофосфамида в дозе 2,5 мг/кг/сут.

Б. **Индукционная терапия:**

- *глюкокортикостероиды:* преднизолон 1 мг/кг/

https://t.me/medknigi

сут (максимально 80 мг/сут) в 1–2 приема в первой половине дня до достижения терапевтического эффекта с последующим снижением по 1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы 5–7,5–10 мг/день в течение 6 мес. и дольше;

- *цитостатические препараты:* циклофосфамид 1–2 мг/кг/сут внутрь 7–10 дней с последующим уменьшением дозы. При быстром прогрессировании заболевания – 4 мг/кг/сут в течение 3 дней, затем — 2 мг/кг/сут 7 дней, дозу снижать в течение 2–3 месяцев по 25–50 мг в месяц. Общая длительность лечения циклофосфамидом около 12 месяцев, лицам старше 60 лет дозу снижают на 25 мг. В случае нарастающей почечной недостаточности и тяжелой АГ проводят пульс-терапию циклофосфамидом в дозе 800–1000 мг внутривенно капельно 1 раз в месяц. При клубочковой фильтрации < 30 мл/мин дозу циклофосфамида уменьшают на 50%, в тяжелых случаях интервалы между введениями уменьшают до 2–3 недель, а дозу снижают до 400–600 мг;
- *иммуноглобулин* внутривенно не является обязательным лечебным мероприятием, может быть рекомендован при рефрактерности к проводимой терапии — вводится внутривенно 0,4–2 г/кг/сут в течение 3–5 дней;
- *антиагрегантная терапия и лечение гепарином* при отсутствии противопоказаний — как было описано выше.

В. **Поддерживающая терапия** (около 2–5 лет):

- *глюкокортикостероиды:* преднизолон 5–10 мг/сут;
- *цитостатики:* азатиоприн 2 мг/кг/сут;
- *антиагрегантная терапия* (при наличии коронарита наиболее целесообразна комбинированная терапия аспирином 75 мг в сутки и клопидогрелем 75 мг 1 раз в сутки) и лечение гепарином, лучше низкомолекулярным (см. выше).

Особенности лечения узелкового полиартериита при поражении ЖКТ

При поражении желудочно-кишечного тракта Е. Н. Семенкова (2001) рекомендует следующую лечебную тактику:

- **при угрозе осложнений** (перфорации язв кишечника, кровотечений) — пульс-терапия глюкокортикостероидами (преднизолон в дозе 15 мг/кг 1 раз в день внутривенно капельно в течение 3 дней) и пульс-терапию циклофосфамидом (1000 мг внутривенно капельно однократно), при необходимости — указанная терапия повторяется через 12–14 дней;
- **в интервалах между пульсами** возможно парентеральное введение преднизолона в дозе 150–300 мг/сут.

При **остром абдоминальном синдроме** рекомендуются следующие мероприятия (Е. Н. Семенкова, 2001):

- *тяжелые абдоминалгии* в отсутствие признаков осложнений: преднизолон 150–300 мг/сут в форме внутривенных капельных инфузий;
- *панкреатит:* сандостатин по 100 мг 3 раза в день подкожно в течение 7 дней, H_2-блокаторы, омепразол; снижение дозы глюкокортикостероидов, при необходимости — оперативное лечение;
- *желудочно-кишечное кровотечение* вследствие многочисленных эрозий слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта: трансфузии донорской плазмы, инфузии глюкокортикостероидов;
- *перфорация язв* желудка, кишечника — хирургическое лечение.

Лечение артериальной гипертензии

Для нормализации артериального давления показаны гипотензивные препараты — в первую очередь ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл, рамиприл, тритаце, эналаприл и др.), салуретики (гипотиазид), индапамид, арифон, β-адреноблокаторы (кардиоселективные), при стойкой стабильной артериальной гипертензии показана комбинированная гипотензивная терапия (например, ингибитор АПФ + индапен или другие комбинации).

Лечение узелкового полиартериита, ассоциированного с инфицированием вирусом гепатита В

Методом выбора при лечении узелкового полиартериита, ассоциированного с гепатитом В, является комбинация противовирусной терапии с сеансами плазмафереза. Одновременно проводится глюкокортикостероидная терапия с быстрым снижением доз (глюкокортикостероидная терапия необходима для купирования симптомов полиартериита). Из противовирусных препаратов наиболее целесообразен ламивудин как менее токсичный по сравнению с интерфероном-α. Плазмаферез способствует удалению иммунных комплексов. Быстрое снижение доз глюкокорти-

https://t.me/medkniga

костероидов необходимо для снижения репликации вируса гепатита В (преднизолон способствует репликации вируса в гепатоцитах) и более быстрой его элиминации.

Лечение узелкового полиартериита, ассоциированного с вирусом гепатита В, Н. А. Мухин (2009) рекомендует проводить следующим образом:

1. **Глюкокортикоиды:**
 - 1–7 дни — преднизолон 1 мг/кг/сут,
 - 8 день — преднизолон 0,5 мг/кг/сут,
 - 9 день — преднизолон 0,25 мг/кг/сут.

 Далее — ежедневное уменьшение дозы наполовину. При тяжелых формах лечение целесообразно начинать с внутривенной инфузии метилпреднизолона по 1000 мг в течение 3 дней (пульс-терапия);
2. **Плазмаферез:**
 - 1–3 неделя — 3 сеанса в неделю,
 - 4 и 5 недели — 2 сеанса в неделю, 6 неделя и до клинического выздоровления — 1 сеанс плазмафереза в неделю. Объем эксфузии 60 мл/кг. Сеансы плазмафереза должны быть обязательно прекращены, если достигнута сероконверсия;
3. **Противовирусная терапия:** с 7 дня и до достижения сероконверсии (или в течение максимум 25 недель) ламивудин 100 мг в сутки внутрь в один прием вечером до еды, после сеанса плазмафереза. Доза должна быть скорректирована при наличии хронической почечной недостаточности.

 Во время лечения противовирусными препаратами необходим контроль следующих показателей: общий анализ крови и мочи — 1 раз в 10 дней; определение в крови креатинина, билирубина, трансаминаз, γ-глютамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы — 1 раз в месяц; маркеров вируса гепатита В и С – 1 раз в 3 месяца.

В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) по ведению больных системными васкулитами (2009) также указано, что для лечения узелкового полиартериита, ассоциированного с инфицированием вирусом гепатита В, рекомендуется комбинация, включающая противовирусную терапию, плазмаферез и глюкокортистероиды.

При наличии маркеров фазы репликации вируса гепатита С противовирусная терапия проводится так, как это описано в разделе «Лечение эссенциального криоглобулинемического васкулита».

Прогноз. Согласно литературным данным, 5-летняя выживаемость на фоне комбинированной глюкокортикостероидной и цитостатической терапии составляет 60–80%, причем наиболее часто летальные исходы регистрируются на первом году заболевания. Наиболее частая причина смерти — сердечно-сосудистые осложнения. Неблагоприятные прогностические факторы: начало заболевания в возрасте старше 50 лет, поражение почек, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, развитие кардиомиопатий (А. А. Баранов, 2010).

Лечение болезни Кавасаки

Лечение внутривенными инъекциями иммуноглобулина в сочетании с приемом аспирина внутрь

В настоящее время внутривенное введение иммуноглобулина является основным методом лечения детей с болезнью Кавасаки. Установлено, что вводимый внутривенно иммуноглобулин предупреждает развитие аневризм коронарных артерий. Установлено, что внутривенный иммуноглобулин наиболее эффективен в первую неделю от начала заболевания. Применение иммуноглобулина в более поздние сроки менее эффективно.

Широкое применение получила комбинированная терапия, включающая внутривенное введение гамма-глобулина и пероральный прием аспирина.

О препаратах иммуноглобулина и механизме его действия см. выше в разделе «Внутривенный иммуноглобулин» этой главы. Наиболее распространенной методикой комбинированной терапии внутривенным иммуноглобулином и аспирином является следующая:

- иммуноглобулин внутривенно капельно в дозе 2 мг/кг массы тела ребенка 1 раз в день однократно (при необходимости повторно через 5–7 дней) +
- аспирин в суточной дозе 30–40 мг/кг до снижения повышенной температуры тела (т. е. в течение всего лихорадочного периода), затем далее в течение последующих 3 месяцев (по крайней мере не менее 6 недель) в дозе 3–5 мг/кг массы тела в день.

Антиагрегантная терапия

В последующем целесообразно проведение длительной антиагрегантной терапии, особенно при поражении коронарных артерий. Обычно применяется ацетилсалициловая кислота в дозе 3–5 мг/кг/сут (доза, угнетающая агрегацию тромбоцитов) на протяжении нескольких месяцев.

https://t.me/medknigi

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды назначаются при резистентности к указанной терапии.

Коронарная реваскуляризация

Коронарная реваскуляризация — производится при осложнении болезни Кавасаки инфарктом миокарда. Для восстановления коронарного кровотока применяются тромболитики, гепарин (с учетом массы тела), аортокоронарное шунтирование.

Прогноз

Прогноз при болезни Кавасаки сравнительно благоприятный. Большинство больных выздоравливает. Летальность колеблется от 0,1 до 2%, смерть возможна в первые 15–45 дней заболевания и чаще всего наступает вследствие тяжелого миокардита, нарушений сердечного ритма, инфаркта миокарда, разрыва аневризмы коронарной артерии.

Диспансерное наблюдение детей, перенесших болезнь Кавасаки

Больные должны находиться на диспансерном учете у кардиолога и ревматолога. Задачи диспансерного наблюдения — своевременное оформление инвалидности, разработка режима индивидуального отдыха, занятий в школе, систематическое клинико-лабораторное обследование, контроль проводимой терапии.

Диспансерное наблюдение включает:

- врачебные осмотры 1 раз в месяц в течение 1 года, затем каждые 3 месяца в течение 2-го года, далее 1 раз в 6 месяцев;
- повторные клинико-лабораторные обследования в течение 2-го года — каждые 3 месяца, в течение 3-го года — 1 раз в полгода, затем каждые 3–5 лет в зависимости от степени риска развития сердечных осложнений;
- длительное лечение аспирином;
- ограничение физической активности;
- иммунопрофилактика инфекций (но вакцинация должна быть отложена на 11 месяцев после введения иммуноглобулина внутривенно).

Лечение гигантоклеточного (височного) артериита

Главными целями лечения гигантоклеточного артериита являются достижение клинической ремиссии, предупреждение развития сосудистых катастроф и, что особенно важно, слепоты.

Основной метод лечения — глюкокортикостероидные препараты, а при недостаточной их эффективности добавляются цитостатические средства. Дозы глюкокортикостероидов зависят от активности заболевания, степени тяжести, наличия или отсутствия признаков поражения крупных сосудов и состояния зрения.

Лечение гигантоклеточного артериита с умеренной или слабо выраженной активностью, без нарушения зрения и признаков поражения крупных сосудов

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 20–40 мг/сут в 2 приема в первой половине дня, не менее 1 месяца с последующим снижением дозы на 1,25–2,5 мг в неделю до поддерживающей дозы 5–7,5 мг/сут, которую следует принимать неопределенно долго, но не менее двух лет (обычно лечение глюкокортикостероидами весьма эффективно, что является отличительным признаком гигантоклеточного артериита);
- *цитостатические средства* при отсутствии нарушений зрения и признаков поражения крупных артерий назначаются исключительно редко (при неэффективности или непереносимости глюкокортикостероидов): циклофосфамид 25 мг/сут, или метотрексат 7,5–10 мг/нед, или азатиоприн 25–50 мг/сут. Цитостатики обычно добавляют к кортикостероидам, что позволяет легче снижать дозу глюкокортикостероидов.

Лечение гигантоклеточного артериита с высокой активностью, тяжелым течением, признаками поражения крупных артерий, с нарушением зрения

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 60–80 мг/сут в 2–3 приема в первой половине дня не менее 1 мес. с последующим снижением дозы на 2,5–5 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы, которая весьма индивидуальна и может колебаться от 7,5 мг до 15 мг/сут (принимать преднизолон в поддерживающей дозе следует не менее 2 лет);
- *цитостатическая терапия* добавляется при недостаточной эффективности глюкокортикостероидов или их непереносимости: циклофосфамид 25–50 мг/сут, или метотрексат 7,5–15 мг/нед, или азатиоприн 20–75 мг/сут.

https://t.me/medknigi

Рефрактерность к проводимой терапии и быстрое прогрессирование зрительных нарушений:
- *пульс-терапия метилпреднизолоном:* метилпреднизолон или солумедрол 1000 мг внутривенно капельно на изотоническом растворе натрия хлорида 300–400 мл в течение 35–45 мин 1 раз в день 3 дня;
- *лечение пентоксифиллином* — пентоксифиллин 200–300 мг/сут внутривенно капельно 1 раз в сутки 5–6 инфузий, затем по 600–800 мг/сут 4–6 недель, затем 200–300 мг/сут внутрь длительно, в течение нескольких месяцев.

В качестве антиагреганта в настоящее время широко рекомендуется *ацетилсалициловая кислота* в дозе 100 мг/сут длительно для профилактики кардиоваскулярных и цереброваскулярных катастроф.

Основные положения рекомендаций Британского общества ревматологов по ведению больных гигантоклеточным артериитом (2010)

1. **Лечение глюкокортикоидами** в высоких дозах должно быть назначено сразу же при появлении подозрений на гигантоклеточный артериит.
 Рекомендуются следующие стартовые дозы глюкокортикостероидов:
 - *неосложненный гигантоклеточный артериит* (отсутствие симптома перемежающейся хромоты челюстей и нарушений зрения) — 40–60 мг преднизолона в день;
 - *наступающая (прогрессирующая) потеря зрения* или amaurosis fuga (осложненный гигантоклеточный артериит) — метилпреднизолон в дозе 500–1000 мг внутривенно 1 раз в день в течение 3 дней перед приемом глюкокортикоидов внутрь;
 - *наступившая потеря зрения* — 60 мг преднизолона в день для предупреждения поражения второго глаза.

 Пациенты должны принимать терапию по предупреждению остеопороза и ингибиторы протонной помпы для профилактики гастродуоденальных осложнений.

 При использовании высоких доз глюкокортикостероидов симптоматика гигантоклеточного артериита должна быстро уменьшаться, а если этого не происходит, необходимо подумать об альтернативном диагнозе.

 Снижение дозы глюкокортикостероидов должно рассматриваться только при отсутствии клинических и лабораторных признаков активности заболевания.

 Предположительный *режим снижения доз*:
 - 40–60 мг преднизолона постоянно до устранения клинических и лабораторных симптомов (не менее 3–4 недель);
 - затем доза уменьшается на 10 мг каждые 2 недели до 20 мг;
 - затем доза снижается на 2,5 мг каждые 2–4 недели до 10 мг;
 - затем доза снижается на 1 мг каждые 1–2 месяца при отсутствии рецидива.

 Имеются пациенты, которые нуждаются в длительной терапии малыми дозами глюкокортикостероидов.
2. При отсутствии противопоказаний в лечении больных гигантоклеточным артериитом необходимо применять **малые дозы аспирина**.
3. У больных с выраженными системными проявлениями, «перемежающейся хромотой» конечностей или постоянно высокими лабораторными маркерами воспалительной активности, несмотря на адекватную глюкокортикоидную терапию, следует заподозрить **гигантоклеточный артериит с поражением крупных сосудов**. Для доказательства этого предположения надо использовать позитронно-эмиссионную томографию и магнитно-резонансное сканирование.
4. Во время лечения следует проводить **клинический и лабораторный мониторинг.** Особенно важно не пропустить следующие симптомы:
 - «перемежающуюся хромоту» челюстей и языка;
 - зрительные симптомы;
 - «перемежающуюся хромоту» конечностей, груди, асимметричный пульс;
 - симптомы полимиалгии;
 - факторы риска остеопороза и переломов;
 - другие осложнения стероидной терапии;
 - симптомы, позволяющие предположить альтернативный диагноз.

 Должны выполняться следующие исследования:
 - при каждом визите — общий (полный) анализ крови, СРП, анализ мочи, определение в крови глюкозы, электролитов;
 - каждые 2 года — рентгенография органов грудной клетки для мониторирования аортальной аневризмы (могут также применяться эхокардиография, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография);
 - костная денситометрия.

Обострение заболевания

Обострение заболевания следует заподозрить у пациентов при возврате симптоматики, развитии

https://t.me/medknigi

ишемических осложнений, необъяснимой лихорадки или симптомов полимиалгии. Обычно при обострении увеличиваются показатели СОЭ и СРП, но эти показатели могут быть нормальными.

Обострение заболевания лечится следующим образом:

- рецидив головных болей должен лечиться прежними высокими дозами глюкокортикостероидов;
- при «перемежающейся хромоте» челюстей требуется 60 мг преднизолона;
- при появлении глазных симптомов необходимо применять 60 мг преднизолона или вводить метилпреднизолон внутривенно;
- при наличии симптомов васкулита с поражением крупных сосудов необходимо немедленно выполнить МРТ или позитронно-эмиссионную томографию и лечить по соответствующему протоколу.

При рецидиве обострения необходимо рано применить метотрексат или альтернативные иммуносупрессивные препараты.

Лечение неспецифического аортоартериита Такаясу

Основными задачами лечения аортоартериита Такаясу являются купирование иммуновоспалительного процесса в сосудистой стенке, устранение симптомов недостаточного кровоснабжения тканей и профилактика возможных осложнений.

Препаратами первого ряда являются глюкокортикостероиды, при недостаточной их эффективности добавляют цитостатические средства. Лекарственная терапия аортоартериита Такаясу определяется также степенью активности заболевания.

Лечение неспецифического аортоартериита Такаясу с минимальной (I) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 15–20 мг в сутки в 1–2 приема в первой половине дня до достижения положительного терапевтического эффекта (обычно не менее 4–6 недель) с последующим снижением дозы на 2,5 мг в неделю (иногда удается снижать на 5 мг в неделю) до минимальной поддерживающей дозы 5–7,5 мг, которую принимать следует около 2 и более лет.

При минимальной степени активности удается получить терапевтический эффект на глюкокортикоидной терапии без добавления цитостатиков. Эффективность монотерапии глюкокортикостероидами колеблется от 20 до 100% (E. Lupi-Herrera, 1977);

- *антиагреганты:* преимущественно пентоксифиллин в начале лечения 200–300 мг в сутки внутривенно капельно 5–10 инъекций, затем по 600–800 мг/сут 4–6 недель, затем по 200–300 мг/сутки в течение нескольких месяцев;
- *прямые антикоагулянты:* обычно низкомолекулярный гепарин, например, эноксапарин 40–60 мг/сут 1 раз в день подкожно в течение 4 недель.

Лечение неспецифического аортоартериита со средней (умеренной, II) степенью активности

- *Глюкокортикостероидная терапия:* преднизолон 0,5–0,6 мг/кг/сут до получения терапевтического эффекта (приблизительно около 4–6 недель) с последующим постепенным снижением дозы на 2,5 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы 5–10 мг/сут, которую следует принимать в течение 2 и более лет;
- *цитостатические средства:* большей частью при умеренной степени активности монотерапия глюкокортикостероидами малоэффективна, поэтому проводится комбинированная терапия глюкокортикостероидами и цитостатиками: метотрексат 15–20 мг/нед, при отсутствии эффекта от него проводят лечение циклофосфамидом 1 мг/кг/сут до получения терапевтического эффекта с последующим снижением дозы на 25 мг каждые 2–3 месяца. Лечение цитостатиками проводится в течение многих месяцев, иногда не менее 2 лет;
- синтетический аналог простагландина E_1 *альпростадил* (вазопростан) 40 мг/кг/сут внутривенно капельно 3–4 недели, применяется при развитии критической ишемии органов;
- *антиагреганты и низкомолекулярные гепарины* — аналогично тому, как было изложено при лечении заболевания с минимальной степенью активности.

Лечение неспецифического аортоартериита Такаясу с высокой (III) степенью активности

- *Глюкокортикостероидная терапия:* преднизолон 1,0 мг/кг/сут до получения терапевтического эффекта (около 4–6 недель), затем постепенное снижение дозы на 2,5 мг в неделю до мини-

мальной поддерживающей дозы 5—10 мг/сут длительно (около 2 лет или более);

- *пульс-терапия метилпреднизолоном:* 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 3 дней для быстрого купирования высокой активности процесса и в качестве предоперационной подготовки больных (реконструктивные операции на пораженных сосудах). А. А. Баранов и соавт. (1996) рекомендуют повторные курсы пульс-терапии метилпреднизолоном ежемесячно в течение 9—12 месяцев, что приводит к значительному уменьшению воспалительных изменений в стенке пораженных сосудов;
- *цитостатическая терапия:* метотрексат 15—20 мг/нед, при его неэффективности циклофосфамид 1 мг/кг/сут до получения эффекта с последующим снижением дозы на 25 мг каждые 2—3 месяца, поддерживающая доза цитостатика при отсутствии побочных эффектов принимается долго (несколько месяцев, иногда до 1—2 лет). При высокой активности полезна пульс-терапия циклофосфамидом (1000 мг внутривенно капельно однократно) в комбинации с пульс-терапией метилпреднизолоном;
- *антиагрегантная терапия* пентоксифиллином (см. выше) или аспирином 75—100 мг/сут длительно, или плавиксом (клопидогрелем) 75 мг/сут в 1 прием.

Хирургическое лечение

Общепринята точка зрения, согласно которой хирургические вмешательства на аорте и магистральных артериях следует проводить при наличии показаний в первые 5 лет болезни.

Основными *показаниями к хирургическому лечению* являются:

- стенозы и окклюзии почечных артерий (проводится транслюминальная ангиопластика, при отсутствии эффекта или рестенозах — эндопротезирование почечных артерий);
- расслоение аневризмы брюшной аорты;
- гемодинамически значимые стенозы или окклюзии сонных артерий;
- коарктация аорты;
- выраженное стенозирование коронарных артерий и прогрессирующая стенокардия (производится аортокоронарное шунтирование).

Проводить хирургическое лечение следует в неактивную фазу болезни, после предварительной активной противовоспалительной терапии, включая пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом.

Симптоматическая терапия

Лечение артериальной гипертензии проводится ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами рецепторов антигтензина II, антагонистами кальция, β-адреноблокаторами, салуретиками. Следует отметить, что при двустороннем стенозе почечных артерий ингибиторы ангиотензина II противопоказаны.

При появлении симптоматики снижения мозгового кровотока вследствие поражения сонных артерий целесообразно лечение кавинтоном, нормализующим кровоток в сосудах головного мозга. При появлении стенокардии проводится антиангинальная терапия.

Прогноз артериита Такаясу зависит от выраженности поражения артерий, эффективности лечения. 5-летняя выживаемость больных составляет около 80%. При наличии тяжелой артериальной гипертензии, аневризмы аорты, недостаточности клапана аорты прогноз значительно ухудшается. Основные причины смерти больных: инфаркт миокарда, инсульты.

Лечение облитерирующего тромбангиита

Категорический отказ от курения

Отказ от курения является самым эффективным методом предупреждения прогрессирования заболевания.

Лечение облитерирующего тромбангиита с минимальной (I) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 5—7,5 мг/сут в 1 прием в первой половине дня до достижения оптимального эффекта и далее в течение многих месяцев;
- *цитостатические препараты:* циклофосфамид 25—50 мг/сут или метотрексат 7,5—15 мг/нед, или азатиоприн 50—100 мг/сут. Лечение проводится в комбинации с преднизолоном в течение многих месяцев;
- синтетический аналог простациклина (простациклин вырабатывается эндотелиоцитами, обладает вазодилатирующим и антиагрегационным эффектами) — *илопрост* внутривенно капельно 2 нг/кг/мин в течение 6 часов, курс 3—4 недели. Препарат может оказаться эффективным даже при критической ишемии нижних конечностей;

- препарат простагландина E_1 *альпростадил* — вазопростан 40 мг/кг/сут внутривенно капельно 1 раз в день в течение 3–4 недель (препарат обладает вазодилатирующим эффектом);
- *антиагреганты:* аспирин 75–150 мг 1 раз в день в течение многих месяцев; пентоксифиллин вначале внутривенно капельно 200–300 мг/сут в 200 мл физиологического раствора 10–15 инъекций на курс, затем внутрь 600–800 мг/сут в течение 6 недель, далее возможно снижение дозы до 300 мг/сут;
- *низкомолекулярный гепарин* эноксапарин до 1 мг/кг/сут подкожно 1 раз в день в течение 4–6 недель.

Лечение облитерирующего тромбангиита с умеренной (II) степенью активности

- *Глюкокортикостероиды:* преднизолон 10–20 мг/сут в 1–2 приема в первой половине дня, не менее 2 месяцев подряд (до достижения положительного эффекта), далее постепенное снижение дозы по 1,25–2,5 мг в неделю до поддерживающей дозы 5–75 мг/сут, которую следует принимать в течение многих месяцев (иногда 1–2 года);
- *цитостатические средства:* циклофосфамид 50–100 мг/сут или метотрексат 20–25 мг/нед, или азатиоприн 50–100 мг/сут длительно;
- *синтетические аналоги простациклина*, простагландина E_1, *антиагреганты*, низкомолекулярные *гепарины* — см. в разделе «Лечение облитерирующего тромбангиита с минимальной активностью».

Лечение тромбангиита с выраженной (III) степенью активности и прогрессирующим течением

А) **Эскалационная терапия:**
- *плазмаферез* 7–10 сеансов с удалением плазмы в объеме 60 мл/кг с замещением ее равным объемом 5% раствора альбумина;
- *пульс-терапия метилпреднизолоном* 1000 мг 1 раз в день внутривенно капельно в течение 3 дней. Многие рекомендуют дополнить пульс-терапию метилпреднизолоном пульс-терапией циклофосфамидом (10 мг/кг/сут) 1 раз в месяц. Возможны повторные курсы пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом (иногда в течение 3–6 месяцев).

Б) **Индукционная терапия:**
- *преднизолон* 0,25–0,35 мг/кг/сут (некоторые исследователи увеличивают дозу до 1 мг/кг/сут) в 1–2 приема до достижения эффекта, затем дозу постепенно снижают по 1,25–2,5 мг/нед до минимальной поддерживающей дозы 7,5–10 мг/сут 4–6 мес.;
- *цитостатики:* циклофосфамид 1–2 мг/кг/сут внутрь 7–10 дней с последующим уменьшением, при быстром прогрессирующем течении — 4 мг/кг/сут в течение 3 дней, затем 2 мг/кг/сут 7 дней. Снижение дозы медленное, в течение 2–3 месяцев по 25 мг в месяц. Общая длительность лечения циклофосфамидом не менее 12 мес.;
- *иммуноглобулин* внутривенно вводится при рефрактерности к иммунодепрессантам в дозе 0,4–2 мг/кг/сут в течение 3–5 дней, при необходимости инфузии можно повторять 1 раз в месяц.

В) **Поддерживающая терапия:**
- *преднизолон* 5–10 мг/сут в 1 прием в первой половине дня;
- *цитостатики:* азатиоприн 2 мг/кг/сут;
- *синтетические аналоги простациклина, простагландина E_1, антиагреганты, низкомолекулярные гепарины* применяют так же, как при минимальной активности процесса.

Поддерживающую терапию иногда приходится проводить около 2–5 лет.

Хирургическое лечение

Проводятся реконстуктивные операции на сосудах при развитии критической ишемии нижних конечностей, но при этом, к сожалению, часто отмечается облитерация или тромбирование протезов, шунтов. В некоторых случаях наблюдается положительный, но нестойкий эффект поясничной симпатэктомии.

Прогноз заболевания неблагоприятный, потому что без адекватного и своевременного лечения у 70–80% больных в течение первых трех лет приходится выполнять ампутации пальцев ног, реже — рук. Особенно неблагоприятен прогноз у лиц, продолжающих курить. Смертность больных составляет около 4% в год. Летальные исходы особенно часто наблюдаются при поражении сосудов кишечника, тромбэмболии ветвей легочной артерии.

Лечение болезни Бехчета

Выбор лечебных средств определяется степенью активности заболевания, фазой болезни (ремиссия, рецидив), выраженностью клинических проявлений, степенью поражения глаз.

https://t.me/medknigi

Лечение глюкокортикостероидами

Глюкокортикостероиды являются препаратами первого ряда в лечении больных с болезнью Бехчета и могут использоваться местно и в виде системной терапии.

Местно глюкокортикостероиды применяются в виде глазных капель (преднизолон 0,5% раствор, дексаметазон 0,1% раствор) 3–6 раз в день, а в тяжелых случаях увеита глюкокортикостероидные капли закапывают каждый час, по мере улучшения частоту закапывания уменьшают. Местное лечение глюкокортикостероидами продолжается 6–8 недель. Местно глюкокортикостероиды применяют также при язвах ротовой полости и половых органов в виде мазей.

При обострении заднего увеита, вовлечении стекловидного тела, отеке макулы применяется парабульбарное введение глюкокортикостероидов.

Показаниями к системной глюкокортикостероидной терапии являются:

- задний увеит, панувеит;
- выраженный васкулит сетчатки;
- поражение желудочно-кишечного тракта;
- поражение центральной нервной системы.

Глюкокортикостероиды применяют внутрь в дозе 1–2 мг/кг/сут (преднизолон) при высокой активности процесса и 0,5 мг/кг/сут при умеренной активности заболевания до получения терапевтического эффекта. Затем дозу снижают на 2,5–1,25 мг в неделю до минимальной поддерживающей дозы 7,5–10 мг, которую принимают несколько месяцев.

Показания к пульс-терапии метилпреднизолоном (внутривенно капельно 1000 мг в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 35–45 мин. 1 раз в день 3 дня подряд):

- тяжелое двустороннее поражение глаз;
- поражение центральной нервной системы;
- поражение желудочно-кишечного тракта.

Лечение цитостатиками

Большинству больных болезнью Бехчета приходится проводить комбинированную терапию глюкокортикостероидами и цитостатическими препаратами. Добавление цитостатических препаратов особенно показано при:

- тяжелом переднем и заднем увеите;
- поражении центральной нервной системы;
- поражении желудочно-кишечного тракта и других висцеритах.

Применяют следующие **цитостатические препараты**:

- *циклофосфамид* — 2 мг/кг/сут внутрь (при отсутствии язвенного стоматита), к снижению дозы приступают при улучшении состояния и постепенно переходят на поддерживающую дозу 50–100 мг/сут (снижение дозы производится на 25 мг каждые 2–3 месяца). Продолжительность лечения поддерживающими дозами циклофосфамида не определена, но лечение продолжается в течение многих месяцев под контролем анализа крови. Внутривенная пульс-терапия циклофосфамидом (1000 мг внутривенно капельно 1 раз в 3–4 недели) в комбинации с пульс-терапией метилпреднизолоном показана при тяжелом поражении глаз, особенно при васкулите сетчатки, а также при тромбозе верхней полой вены, синдроме Бадда-Киари;
- *метотрексат* применяется в дозе 7,5–10 мг/нед в течение многих месяцев; установлена его эффективность при суставных проявлениях, а также при резистентных формах слизисто-кожных проявлений и при прогрессирующем поражении центральной нервной системы;
- *азатиоприн* (имуран) в суточной дозе 50–150 мг уменьшает частоту рецидивов и подавляет воспаление при заднем увеите, способствует сохранению зрения, применяется длительно при хорошей переносимости — 6–12 месяцев;
- *хлорамбуцил* (хлорбутин, лейкеран) — в дозе 0,1–0,2 мг/кг/сут применяется длительно, в течение 1–2 лет, существенно уменьшает признаки увеита и поражения центральной нервной системы (Tricoulis, 1976);
- *циклоспорин А* — в последние годы применяется достаточно часто, особенно при поражении глаз, способствует уменьшению частоты и тяжести обострений увеита, уменьшению выраженности кожно-слизистых и суставных проявлений. Назначается в дозе 5 мг/кг/сут, при достижении эффекта доза понижается до 3 мг/кг/сут и даже до 1 мг/кг/сут. Длительность лечения колеблется, согласно литературным данным, от 3 месяцев до 3 лет. Подробно о циклоспорине и его побочных эффектах см. с. 1095.

Лечение колхицином

В настоящее время колхицин рассматривается как базисный препарат для лечения болезни Бехчета. Механизм действия колхицина при болезни Бехчета окончательно не выяснен, но предполагаются следующие аспекты:

- угнетение функции нейтрофильных лейкоцитов (они активно участвуют в патогенезе болезни Бехчета);

https://t.me/medknigi

- торможение активации клеточного иммунного ответа;
- ингибирование повышенной супероксидной окислительной активности лейкоцитов.

Назначается колхицин в дозе 1,0–1,5 мг/сут, обычно в сочетании с глюкокортикоидами. Подробно о колхицине см. в главе «Лечение подагры».

Лечение интерфероном-α

Применение интерферона-α при болезни Бехчета обсуждается в связи с иммуномодулирующим эффектом препарата. Показанием к назначению является тяжелый, рефрактерный к лечению увеит. Применяется в комбинации с глюкокортикостероидной и цитостатической терапией. Как указывает З. С. Алекберова (2008), доза интерферона-α чаще всего 6 млн. ЕД 3 раза в неделю подкожно в течение 3 месяцев. Под влиянием комбинированной терапии интерфероном-α и малыми дозами преднизолона возможна полная ремиссия васкулита сетчатки.

Лечение инфликсимабом

Лечение инфликсимабом (химерным моноклональным антителом к фактору некроза опухоли-α) стали проводить в связи с установленной ролью фактора некроза опухоли-α в развитии болезни Бехчета.

Инфликсимаб вводят внутривенно капельно в дозе 5 мг/кг на 1-й, 2-й, 6-й неделе и далее 1 раз каждые 8 недель в течение 1 года до достижения полной ремиссии увеоретинита. Инфликсимаб купирует не только признаки поражения глаз, но практически и все остальные проявления болезни Бехчета. Подробно об инфликсимабе и его побочных эффектах см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

Нестероидные противовоспалительные препараты применяются лишь при остром и хроническом артрите у больных с болезнью Бехчета. Предпочтение отдается препаратам, селективно блокирующим циклооксигеназу-2 в связи со значительно меньшим повреждающим влиянием на слизистую оболочку желудка и кишечника (это препараты нимесулид, мовалис, мелоксикам, целебрекс и др.). Подробно о нестероидных противовоспалительных препаратах см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Основные положения рекомендаций EULAR по лечению болезни Бехчета (2008)

В документе приведены 9 рекомендаций по ведению больных болезнью Бехчета.

1. Любому больному болезнью Бехчета с воспалительным процессом задних сегментов глаза наначают лечение, включающее:
 - азатиоприн и
 - системные глюкокортикостероиды.

 Поражение глаз, к сожалению, имеет тенденцию к рецидивированию и может привести к необратимым изменениям и даже потере зрения. Подавление воспаления и предупреждение рецидивов поражения глаз должно быть первоочередной задачей.

 Глюкокортикоиды (локальная и системная терапия) быстро подавляют воспаление, но могут вызывать такие побочные эффекты, как глаукома и катаракта.

 Азатиоприн рассматривается как первый препарат (первоначальный) в лечении глазных поражений при болезни Бехчета.

 Азатиоприн в дозе 2,5 мг/кг/сут уменьшает частоту обострений увеита и стабилизирует остроту зрения.
2. При тяжелом поражении глаз со снижением остроты зрения на >2 пункта по шкале 10/10 или поражении сетчатки (васкулиты сетчатки или вовлечение макулы) назначают:
 - циклоспорин А 2–5 мг/кг/сут или
 - инфликсимаб в сочетании с азатиоприном и глюкокортикостероидами;
 - альтернатива — интерферон-α с глюкокортикостероидами или без них.

 Циклоспорин в этих случаях дает быстрый терапевтический эффект и является препаратом выбора, при его приеме улучшается зрение, снижается частота и тяжесть обострений. Следует помнить о побочных эффектах циклоспорина — артериальной гипертензии и нефротоксичности.

 Инфликсимаб — многообещающий препарат при тяжелом поражении глаз, особенно в сочетании с другими иммунодепрессантами.

 Интерферон-α изолированно или в комбинации с глюкокортикостероидами рассматривается как второй препарат выбора при поражении глаз.

 Интерферон-α2a более эффективен, чем интерферон-α2b. Интерферон-α2a не используется в комбинации с азатиоприном из-за возможности развития миелосупрессии.

https://t.me/medknigi

3. При тромбозе верхней полой вены, синдроме Бадда-Киари применяют:
 - циклофосфамид в виде ежемесячных циклов.

 При венозном тромбозе конечностей применяют азатиоприн 2,5 мг/кг/сут.

 При аневризмах легочных и периферических артерий применяют:
 - пульс-терапию циклофосфамидом ежемесячно и высокие дозы глюкокортикостероидов;
 - лечение циклофосфамидом в течение 2 лет с переходом в последующем на азатиоприн.

 Первичной патологией, приводящей к венозному тромбозу при болезни Бехчета, является воспаление сосудистой стенки. Системная иммуносупрессия уменьшает это воспаление и снижает риск повторных венозных тромбозов и развития венозного посттромбофлебитического синдрома.
4. Доказательств эффективности антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков при глубоком венозном тромбозе нет. Эти препараты при болезни Бехчета не рекомендуются.
5. Лечение желудочно-кишечных нарушений не базируется на доказательных рекомендациях. Используют сульфасалазин, глюкокортикостероиды, азатиоприн, ингибиторы фактора некроза опухоли-α.

 Поражение желудочно-кишечного тракта при болезни Бехчета бывает редко, но может осложниться кровотечением и перфорацией язв кишечника, что требует неотложного хирургического лечения. При отсутствии неотложной хирургической ситуации должно быть проведено лечение иммунодепрессантами.
6. Большинству больных болезнью Бехчета с артериитом может быть рекомендован колхицин в суточной дозе 1—2 мг.

 Артрит при болезни Бехчета обычно транзиторный, умеренно выраженный, без деформаций и эрозий, чаще поражаются крупные суставы (коленные, голеностопные).
7. При паренхиматозном поражении центральной нервной системы показаны следующие препараты (отсутствуют контролируемые исследования по их применению):
 - глюкокортикостероиды;
 - ингибиторы фактора некроза опухоли-α;
 - азатиоприн;
 - циклофосфамид;
 - метотрексат;
 - интерферон-α.

 При тромбозе венозных синусов мозга рекомендуются глюкокортикостероиды.

 При паренхиматозном поражении центральной нервной системы применяется пульс-терапия метилпреднизолоном в период обострения с последующей пероральной поддерживающей терапией глюкокортиостероидами в течение срока больше 2—3 месяцев. Могут быть назначены иммунодепрессанты для профилактики обострений и прогрессирования.

 Имеются исследования по эффективности использования азатиоприна 2,5 мг/кг/сут или, в более тяжелых случаях, пульс-терапии циклофосфамидом. В наиболее резистентных случаях используют антагонисты фактора некроза опухоли-α и интерферон-α.
8. Циклоспорин А не применяется у больных с болезнью Бехчета при поражении центральной нервной системы в связи с высокой нейротоксичностью.
9. Лечение кожных проявлений и поражения слизистых оболочек зависит от их выраженности:
 - локальное применение глюкокортикостероидов должно рассматриваться как лечение первого ряда при изолированных оральных и генитальных язвах;
 - колхицин является преимущественным препаратом при развитии узловатой эритемы;
 - в случае резистентности применяются азатиоприн, ингибиторы фактора некроза опухоли-α, интерферон-α.

Основные положения рекомендаций EULAR по ведению больных системным васкулитом с поражением сосудов крупного калибра (2009)

1. При подозрении на артериит Такаясу рекомендуются клинические исследования и использование методов визуализации артериального русла (уровень доказательности — 3, сила рекомендаций С). В качестве визуализирующих методов могут быть использованы магнитно-резонансная ангиография, позитронно-эмиссионная томография и традиционная ангиография.
2. Биопсия височной артерии должна производиться, если предполагается диагноз гигантоклеточного артериита, но не должна откладывать лечение. Контрлатеральная биопсия не является рутинным показанием (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).
3. Рекомендуется раннее лечение высокими дозами глюкокортикостероидов для индукции

ремиссии васкулита с поражением артерий крупного калибра (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Начальная доза преднизолона составляет 60 мг/кг/сут, через месяц она постепенно снижается, в течение 3 месяцев колеблется в пределах 10–15 мг/день. Поддерживающая терапия не должна проводиться альтернирующим методом, это может вызвать обострение. Все пациенты, получающие глюкокортикостероиды, должны получать профилактическое лечение с целью предупреждения остеопороза.

4. Иммунодепрессанты должны рассматриваться как дополнительная терапия в лечении васкулита с поражением крупных артерий (уровень доказательности для гигантоклеточного артериита — 1А, сила рекомендаций — В. Уровень доказательности для артериита Такаясу — 3, сила рекомендаций — С).

 Гигантоклеточный артериит необходимо длительно лечить глюкокортикостероидами. Показана умеренно выраженная роль метотрексата (10–15 мг/нед) в уменьшении зависимости от глюкокортикостероидов и их кумулятивной дозы. Комбинация инфликсимаба и глюкокортикостероидов не должна рекомендоваться в лечении гигантоклеточного артрериита, так как не уменьшает риск обострений по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами.

 Аортоартериит Такаясу может оставаться активным на субклиническом уровне, несмотря на глюкокортикостероидную терапию. Азатиоприн в дозе 2 мг/кг/сут и метотрексат в дозе 20–25 мг/нед могут быть назначены дополнительно у больных с болезнью Такаясу. Добавление этих препаратов к глюкокортикостероидам может помочь в улучшении контроля за заболеванием и уменьшить кумулятивную дозу глюкокортикоидов. Циклофосфамид также применялся в некоторых исследованиях для лечения взрослых больных с болезнью Такаясу при наличии резистентности к глюкокортикостероидам.

5. Необходимо проводить мониторинг клинических симптомов и показателей маркеров воспаления во время лечения больных васкулитом с поражением крупных сосудов (уровень доказательности 3, сила рекомендаций — С).

 При артериите Такаясу необходимо осуществлять мониторинг, включающий МРТ, позитронно-эмиссионную томографию, ультрасонографию сонных и подключичных артерий, однако все методы нуждаются в валидации для использования с целью мониторинга при васкулите. Все пациенты с артериитом Такаясу нуждаются в длительной термометрии.

 У пациентов с гигантоклеточным артериитом обострение обычно ассоциируется с увеличением СОЭ и СРП. У больных с гигантоклеточным артериитом необходимо произвести визуализацию аорты, особенно у пациентов с аускультативными признаками недостаточности клапана аорты, потому что возможно субклиническое течение аневризмы аорты с расслоением у 9–18% больных.

 У пациентов с наличием симптоматики, но с нормальным уровнем маркеров воспаления необходимо обсудить возможность альтернативного диагноза. Пациентов с клинической ремиссией на фоне непрерывной терапии, у которых только недавно закончилось обострение, необходимо лечить как новых больных. Увеличение дозы глюкокортикоидов на 5–10 мг/день может быть достаточным для лечения обострения. Увеличение дозы глюкокортикоидов до 1 мг/кг/сут (полной дозы, вызывающей ремиссию) не является обычно необходимым, если отсутствует поражение глаз или нервной системы.

6. Всем пациентам с гигантоклеточным артериитом рекомендуется прием малых доз аспирина (уровень доказательности — 3, сила рекомендаций — С).

 Пациенты с гигантоклеточным артериитом имеют высокий риск развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений. Прием низких доз аспирина (75–150 мг/день) предупреждает развитие таких осложнений и должен быть рекомендован всем больным при отсутствии противопоказаний. При приеме аспирина необходима гастродуоденальная протекция.

7. Реконструктивная хирургия при артериите Такаясу должна проводиться только в неактивной фазе и должна быть обсуждена в экспертных центрах (уровень доказательности — 3, сила рекомендаций — С).

 Артериальная реконструкция и шунтирование могут понадобиться у 70% больных с артериитом Такаясу для увеличения резервных возможностей, например, при реноваскулярной гипертензии. Реконструктивные операции, выполненные специалистами, имеют хороший исход, но чаще применяются хирургические вмешательства для ревизии. Оперативные элективные вмешательства должны выполняться только в фазе ремиссии.

Характеристику уровня доказательности и класса (силы) рекомендаций см. в главе «Лечение анкилозирующего спондилита».

https://t.me/medknigi

Основные положения рекомендаций EULAR по ведению больных с васкулитом с поражением мелких и средних сосудов (2009)

1. Ведение больных первичными васкулитами мелких и средних сосудов рекомендуется осуществлять в тесном контакте с центрами, имеющими достаточный опыт в данной области (уровень доказательности 3, сила рекомендации D).
2. Исследования антител к цитоплазме нейтрофилов (как с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции, так и посредством иммуноферментного анализа) следует проводить в соответствии с клинической ситуацией (уровень доказательности 1А, сила рекомендации А).
 Определение АНЦА методом непрямой иммунофлюоресценции должно производиться с выделением их типов (цитоплазматических или перинуклеарных). Определение цитоплазматических АНЦА к протеиназе 3 или перинуклеарных АНЦА к миелопероксидазе является высокоспецифичным и чувствительным методом диагностики АНЦА-ассоциированных васкулитов. Цитоплазматические АНЦА (антитела к протеиназе 3) наиболее часто обнаруживаются при гранулематозе Вегенера, перинуклеарные АНЦА (к миелопероксидазе) наиболее характерны для микроскопического полиартериита и синдрома Чарджа-Стросса.
 Отсутствие позитивного результата на АНЦА не исключает диагноз васкулита; у пациентов с менее тяжелым течением заболевания, особенно с изолированным гранулематозом верхних или нижних дыхательных путей, АНЦА могут не обнаруживаться.
3. Положительные данные биопсии играют большую роль в подтверждении диагноза васкулита. В случае подозрения на васкулит биопсию рекомендуется выполнять как для подтверждения диагноза, так и для последующей оценки больных этим заболеванием (уровень доказательности 3, сила рекомендации — С).
 Гистопатологические доказательства считаются золотым стандартом диагностики васкулита. Диагностическая биопсия выявляет гранулему или васкулит (или гломерулонефрит в биоптатах почки) более чем у 70% больных. Биопсия почек у больных с гранулематозом Вегенера и активной болезнью почек выявляет сегментарные некрозы более чем в 85% случаев и экстракапиллярную пролиферацию более чем у 90% больных. Биопсия особенно полезна у больных с негативным тестом на АНЦА в сыворотке крови. В отдельных ситуациях, например, при вовлечении почек, может понадобиться повторная биопсия для оценки ответа на лечение, для диагностики обострения и хронического повреждения. Биопсия помогает также при дифференциальной диагностике.
4. При каждом визите больного рекомендуются углубленное клиническое обследование, анализ мочи и другие базисные лабораторные тесты (уровень доказательности — 3, сила рекомендации — С).
 Первичные системные васкулиты характеризуются мультиорганными поражениями. Очень важно провести углубленное последовательное клиническое исследование больного с подозрением на васкулит. Исследование может быть облегчено с помощью специальных анкет, содержащих наиболее характерные признаки поражения различных систем при васкулитах. Такие углубленные клинические исследования должны быть выполнены при каждом визите, что позволит выявить новые органные поражения.
 Анализ мочи должен выполняться у каждого больного при каждом визите с целью выявления инфекции, обострения почечной патологии, осложнений со стороны мочевого пузыря при лечении циклофосфамидом.
 Воспалительные маркеры и показатели функционального состояния почек должны исследоваться 1 раз в 1–3 месяца для мониторирования течения заболевания и ответа на проводимое лечение. Необходимо производить также общий анализ крови и определять показатели функциональной способности печени для выявления токсического действия препаратов. Острые случаи падения количества лейкоцитов или прогрессирующая лейкопения могут вынудить снизить дозу иммунодепрессантов или прервать иммунодепрессантную терапию. Нарушение функции почек также может свидетельствовать о нефроповреждающем действии иммунодепрессантов. Периодически необходимо проверять гликемию у пациентов, получающих глюкокортикостероиды.
5. При выборе тактики лечения больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами рекомендуется разделять по степени тяжести (уровень доказательности 2В, сила рекомендации В).
 Европейская группа по изучению системных васкулитов выделила группы больных в зави-

https://t.me/medknigi

Таблица 78.23. Категории больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами согласно Европейской группе по изучению васкулитов

Категория	Определение
Локальный	Поражение верхних и/или нижних дыхательных путей без вовлечения других систем или общих симптомов
Ранний системный	Другие проявления без поражения жизненно важных органов
Генерализованный	Поражение почек или других жизненно важных органов, креатинин сыворотки < 500 мкмоль/л
Тяжелый	Недостаточность почек или других жизненно важных органов, креатинин сыворотки < 500 мкмоль/л
Рефрактерный	Прогрессирующее течение заболевания независимо от лечения глюкокортикостероидами и циклофосфамидом

симости от степени тяжести и ответа на проводимое лечение (**табл. 78.23**).

Лечащий врач должен понимать, что категория больных может измениться и тогда понадобится модификация лечения. Например, пациент с ранним системным АНЦА-ассоциированным васкулитом лечится метотрексатом, но этому же пациенту может понадобиться лечение циклофосфамидом при поражении жизненно важных органов.

6. Для индукции ремиссии при первичном генерализованном васкулите мелких и средних сосудов рекомендуется комбинация циклофосфамида (внутривенно или перорально) и глюкокортикоидов (уровень доказательности для гранулематоза Вегенера и микроскопического полиангиита — 1А, сила рекомендаций — А; уровень доказательности для узелкового панартериита и синдрома Чарджа-Стросса — 1В, сила рекомендаций А).

Комбинированная терапия циклофосфамидом 2 мг/кг/сут (максимально 200 мг/сут) и преднизолоном 1 мг/кг/сут (максимально 60 мг/сут) успешно применяется для индукции ремиссии АНЦА-ассоциированных васкулитов. Установлено, что пульс-терапия циклофосфамидом, вероятно, более эффективно вызывает ремиссию, чем постоянная пероральная терапия, и имеет меньший риск развития побочных эффектов (de Groot и соавт., 2001). Вместе с тем пульсовая терапия может ассоциироваться с более высоким риском развития обострения. Европейская группа по изучению васкулита разработала следующую методику пульс-терапии циклофосфамидом: циклофосфамид вводится внутривенно в дозе 15 мг/кг (максимально 1,2 г) каждые 2 недели 3 раза, затем через каждые 3 недели — следующие 3—6 пульсов. Дозы циклофосфамида регулируются с учетом возраста больных и уровня креатинина в крови (табл. 78.22).

У больных узелковым полиартериитом и синдромом Чарджа-Стросса комбинация циклофосфамида и глюкокортикоидов лучше контролирует течение заболевания, чем монотерапия глюкокортикоидами, но долговременная выживаемость не меняется в зависимости от монотерапии глюкокортикоидами или комбинированной терапии с циклофосфамидом. Комбинированная терапия глюкокортикостероидами и циклофосфамидом вызывает ремиссию у больных узелковым панартериитом более чем на 18 месяцев (Guillevin и соавт., 1995).

При проведении внутривенной пульс-терапии циклофосфамидом требуется назначение противорвотной терапии (рутинное мероприятие). Метаболиты циклофосфамида оказывают токсическое влияние на эпителий мочевыводящих путей и могут вызывать при кратковременной терапии циклофосфамидом геморрагический цистит, а при длительной терапии — злокачественное новообразование (рак мочевого пузыря). Больные должны много пить или получать жидкости внутривенно для растворения токсичных метаболитов в моче. Больные, получающие пульс-терапию циклофосфамидом, должны получать внутрь или внутривенно препарат месна (2-меркаптоэтансульфонат натрий), который связывается с токсичным метаболитом циклофосфамида акролеином и превращает его в нетоксичное соединение. Месна также замедляет распад 4-гидроксиметаболитов с последующим уменьшением в моче токсичных продуктов акролеина. Месна может оказывать также благоприятное влияние и при постоянном пероральном длительном приеме циклофосфамида.

В ходе лечения циклофосфамидом необходим

https://t.me/medknigi

постоянный мониторинг количества лейкоцитов, возможно изменение дозы препарата и длительности терапии в зависимости от стабильности и выраженности лейкопении.

С целью профилактики пневмоцистной инфекции во время лечения циклофосфамидом всем больным рекомендуется прием триметоприм/сульфаметоксазола (800/160 мг через день или 400/80 мг ежедневно) при отсутствии противопоказаний.

7. Для индукции ремиссии при АНЦА-ассоциированных васкулитах без поражения жизненно важных органов рекомендуется использовать комбинацию метотрексата (внутрь или парентерально) и глюкокортикоидов как менее токсичную по сравнению с циклофосфамидом (уровень доказательности 1В, сила рекомендации В).

 Метотрексат (20–25 мг/нед, внутрь или парентерально) может быть альтернативой циклофосфамиду у пациентов с менее тяжелым заболеванием и нормальной функцией почек. Следует начинать с дозы 15 мг/нед и повышать ее до 20–25 мг/нед в течение 1–2 месяцев при хорошей переносимости. В рандомизированных исследованиях показана равнозначная возможность метотрексата и циклофосфамида вызывать ремиссию, но для достижения ремиссии при использовании метотрексата может понадобиться больше времени у пациентов с вовлечением легких. Благоприятное влияние оказывает добавление фолиевой или фолиновой кислоты.

8. В период индукции ремиссии показано применение высоких доз глюкокортикоидов как важная часть терапии (уровень доказательности 3, сила рекомендации — С).

 Обычно назначают преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут, эту начальную дозу дают в течение месяца и дальше она не должна снижаться ниже дозы 15 мг/сут в течение первых трех месяцев. Доза глюкокортикоидов должна постепенно доводиться до поддерживающей 10 мг/сут и даже ниже во время ремиссии. Если необходимо получить быстрый эффект, можно использовать внутривенное введение метилпреднизолона в дополнение к пероральному приему преднизолона как часть терапии для индукции ремиссии. Всем пациентам необходимо проводить профилактику остеопороза.

9. Плазмаферез рекомендуется применять для лечения определенного числа пациентов с быстропрогрессирующим гломерулонефритом в качестве процедуры, улучшающей прогноз в отношении сохранения функции почек (уровень доказательности 1 В, сила рекомендаций — А).

 Плазмаферез улучшает функцию почек у пациентов с тяжелым поражением почек (уровень креатинина сыворотки >500 мкмоль/л), когда подключается к постоянной пероральной терапии циклофосфамидом и глюкокортикоидами.

10. В период поддержания ремиссии рекомендуется использовать комбинацию низких доз глюкокортикоидов и азатиоприна, или лефлуномида, или метотрексата (уровень доказательности для азатиоприна — 1В, лефлуномида — 1В, метотрексата — 2В; сила рекомендации для азатиоприна — А, лефлуномида — В, метотрексата — В).

 Длительная терапия циклофосфамидом успешно применяется для поддержания ремиссии, но неблагоприятным эффектом долговременной терапии циклофосфамидом является его токсичность. Азатиоприн (2 мг/кг/сут) менее токсичен, чем циклофосфамид, и эффективен в течение 18 месяцев по предупреждению обострений. Метотрексат (20–25 мг/нед) эффективен как поддерживающая терапия после индукции ремиссии циклофосфамидом (если уровень креатинина сыворотки крови <130 мкмоль/л). Лефлуномид (20–30 мг/день) может быть более эффективен, чем метотрексат в поддержании ремиссии, но возможны более частые побочные эффекты.

 Поддерживающая терапия для сохранения ремиссии должна продолжаться не менее 18 месяцев, а в соответствии с последними рекомендациями Британского общества ревматологов — не менее 24 месяцев. Раннее прекращение лечения ассоциируется с высоким риском обострения.

 Добавление триметоприма/сульфаметоксазола (800/160 мг два раза в день) к стандартной поддерживающей терапии может уменьшить риск обострений при гранулематозе Вегенера. В виде монотерапии он неэффективен для поддержания ремиссии.

 Глюкокортикостероиды должны применяться в поддерживающей дозе 10 мг/день (или меньше) по преднизолону во время ремиссии.

11. Альтернативную иммуносупрессивную терапию для лечения васкулитов следует назначать больным, у которых не удалось достичь ремиссии или наблюдались обострения при приеме максимальных доз стандартной терапии. Данные о таких больных следует передавать в экспертные центры для определения тактики их дальнейшего ведения или включения в клини-

https://t.me/medknigi

Таблица 78.24. Альтернативные препараты для индукции ремиссии в периоде обострения при рефрактерном или персистирующем течении

Препарат	Доза
Внутривенный иммуноглобулин	2 г/кг в течение 5 дней
15-Деоксипергалин	0,5 мг/кг/день до снижения количества лейкоцитов до 3000/мкл, затем ожидают повышения количества лейкоцитов ≥4000/мкл и повторяют в той же дозе до 6 циклов
Антимоноцитарный глобулин	2,5 мг/кг/день в течение 10 дней в соответствии с количеством лимфоцитов: если лимфоцитов <150/мкл, препарат не вводят, если количество лимфоцитов 150-300/мкл – вводят 1,5 мг/кг/день, при количестве лимфоцитов >300/мкл назначается полная доза
Инфликсимаб	3-5 мг внутривенно капельно 1 раз в 2 месяца
Микофенолата мофетил	2 г/день
Ритуксимаб	375 мг/м^2 поверхности тела еженедельно 4 недели

ческие исследования (уровень доказательности — 3, сила рекомендации — C).

Пациентам с персистирующей низкой активностью, у которых не удается добиться ремиссии, можно рекомендовать иммуноглобулин внутривенно.

Перед началом терапии надо определить уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови, потому что у пациентов с селективным дефицитом IgA может развиться анафилактическая реакция на введение иммуноглобулина G, а предшествующая гипергаммаглобулинемия может привести к чрезмерной вязкости крови. Для больных с прогрессирующим заболеванием, несмотря на оптимальную терапию, оптимальная альтернативная терапия включает такие условно иммуносупрессивные агенты, как микофенолата мофетил, 15-деоксипергалин и биологические агенты — антимоноцитарный глобулин, инфликсимаб, ритуксимаб (**табл. 78.24**).

12. Рекомендуется иммуносупрессивная терапия больным эссенциальным криоглобулинемическим васкулитом без инфицирования вирусом гепатита C (уровень доказательности — 4, сила рекомендации — C).

Больные должны лечиться комбинацией иммунодепрессантов и глюкокортикоидов так же, как предлагается в этом руководстве лечить гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, васкулит Чарджа-Стросса.

Ритуксимаб с успехом применяется в лечении криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с вирусом гепатита C, но оказывает также благоприятный эффект и при лечении эссенциального криоглобулинемического васкулита (не ассоциированного с вирусом гепатита C).

13. Противовирусную терапию рекомендуется проводить для лечения криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с вирусом гепатита C (уровень доказательности 1B, сила рекомендации — B).

Наиболее эффективна комбинированная терапия препаратами интерферона-α и рибавирином, лечение назначают на длительное время в связи с частыми обострениями заболевания при их отмене.

14. Комбинацию, включающую противовирусную терапию, плазмаферез и глюкокортикостероиды, рекомендуется использовать для лечения узелкового полиартериита, ассоциированного с инфекцированием вирусом гепатита B (уровень доказательности — 3, сила рекомендаций — C).

15. Рекомендуется тщательное обследование больных с персистирующей необъяснимой гематурией, получивших ранее лечение циклофосфамидом (уровень доказательности — 2B, сила рекомендации — C).

Применение циклофосфамида сильно ассоциируется с риском рака мочевого пузыря. Использование месна как уропротективного агента снижает риск, но не всегда защищает мочевой пузырь от токсического влияния. Рак мочевого пузыря может развиться спустя месяцы от начала лечения циклофосфамидом или спустя годы после его окончания.

Курение особенно опасно и может способствовать развитию рака мочевого пузыря. Все пациенты должны периодически делать общий анализ мочи, а при непочечном происхождении гематурии — ургентное урологическое обследование.

https://t.me/medknigi

79 Лечение ревматической полимиалгии

Ревматическая полимиалгия — системное воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, развивающееся после 50 лет, проявляющееся сильными болями и скованностью мышц в области шеи, плечевого и тазового пояса, нарушениями движений, значительным повышением лабораторных показателей воспаления и наступлением ремиссии под влиянием небольших доз глюкокортикостероидных препаратов.

Симптомы ревматической полимиалгии в 15–50% случаев сочетаются с гигантоклеточным артериитом Хортона, который является системным васкулитом с преимущественным поражением артерий среднего и крупного калибра, чаще аорты и ее крупных ветвей (преимущественно экстракраниальных ветвей сонной артерии с частым поражением височной артерии).

Связь ревматической полимиалгии с гигантоклеточным артериитом Хортона подчеркивается в МКБ-10, в которой выделены рубрики:

М-35.3. Ревматическая полимиалгия.

М 31.5. Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией.

В. И. Мазуров (2009) полагает, что причина частого сочетания ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита Хортона, возможно, заключается в том, что при обоих этих заболеваниях поражаются эластические волокна. Клинические проявления ревматической полимиалгии во многом можно объяснить наличием воспалительного процесса в стенке аорты и ее ветвей, особенно артерий, кровоснабжающих верхнюю половину туловища, шеи, головы.

При ревматической полимиалгии поражаются синовиальная оболочка суставов, околосуставные мягкие ткани, сухожилия, связки, энтезисы (места прикрепления связок и сухожилий к костям).

Единодушного мнения о том, является ли ревматическая полимиалгия клиническим вариантом гигантоклеточного артериита, в настоящее время нет.

Распространенность ревматической полимиалгии колеблется от 4,9 до 11,1 случаев на 100 000 населения старше 50 лет, а частота новых случаев заболевания составляет 12,7–68,3 случаев на 100 000 населения старше 50 лет (А. А. Баранов, 2008). У женщин заболевание встречается чаще, чем у мужчин.

Этиология заболевания неизвестна. Имеются указания, что перенесенная вирусная инфекция, а также инфекция Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae могут выступать в качестве триггерного фактора, запускающего развитие болезни. Существует генетическая предрасположенность к развитию ревматической полимиалгии, в частности, выявлено двукратное увеличение частоты носительства HLA DR4 у заболевших.

В **патогенезе** заболевания, как и в патогенезе любого системного васкулита, имеет значение развитие иммуновоспалительного процесса (с активацией Т-лимфоцитов, продукцией провоспалительных цитокинов) в сосудистой стенке, затрагивающего прежде всего эластиновые волокна артерий.

Основные клинические проявления ревматической полимиалгии

- *Начало болезни* острое, максимальное развитие клиники наблюдается в течение 2–4 недель (пик болезни).
- *Выраженные миалгии:* возникают очень сильные боли в области шеи, плечевых суставов, тазобедренных суставов, плеч, ягодиц и бедер. Боли двусторонние, симметричные, постоянные, усиливаются при движениях. Особенно характерны боли в области плечевого и тазобедренного пояса. Из-за болей нарушается сон.
- *Боли* сопровождаются ощущением скованности, наиболее выраженной утром после сна.
- Снижена *способность к самообслуживанию* из-за болей и чувства скованности (трудно умыться, причесаться, одеться, встать со стула, поднять предметы с пола и т. д.), снижена *способность к передвижению.*
- При объективном исследовании определяется *локализованная болезненность* в области шеи, плечевых суставов, тазобедренных суставов, ягодиц, проксимальных отделов бедер (характерен диссонанс между выраженным субъективным ощущением боли и умеренной пальпаторной болезненностью в болевых точках). Часто болезненность определяется в области прикрепления сухожилий.
- *Субакромиальные и субдельтовидные бурситы* выявляются у 96% больных (распознаются с помощью УЗИ).

- Значительно *затруднены активные движения*, пассивные движения в плечевом суставе ограничены в меньшей степени.
- *Нарушена походка* больных в связи с болями в области тазового пояса.
- Походка становится шаркающей, шаг мелким, присесть на корточки и встать из этого положения больные не могут.
- Пассивные и активные *движения в тазобедренных суставах* ограничены, при сгибании ноги в тазобедренном суставе, наружной ротации, отведении ноги возникают резкие боли.
- Нарушены *движения в плечевых суставах и шейном отделе позвоночника* (ограничены все виды движений, особенно наклоны в стороны).
- У многих больных развивается слабовыраженный *артрит* лучезапястных, коленных, ключично-акромиальных суставов, очень редко — мелких суставов кистей и стоп. Объективные признаки артритов указанных локализаций невелики. Основа артрита — неспецифический синовиит.
- У некоторых пациентов развивается *синдром запястного канала* (синдром карпального канала) вследствие сдавления срединного нерва в запястном канале, образованном запястной связкой и костями запястья. *Синдром карпального канала* проявляется онемением кончиков пальцев (I-IV пальцев), парестезиями. Развитие синдрома карпального канала обусловлено поражением запястной связки (механическим сдавлением срединного нерва на фоне артрита лучезапястного сустава).
- Возможно развитие *ладонного фасциита*, который проявляется отеком кисти, развитием сгибательной контрактуры пальцев, уплотнением и болезненностью при пальпации ладонной фасции и сухожилий сгибателей пальцев.

Группа общеклинических признаков при ревматической полимиалгии

Эта группа симптомов не является специфичной и наблюдается при многих, в том числе злокачественных заболеваниях:

- субфебрильная лихорадка (иногда температура превышает 38°C), лихорадка практически никогда не предшествует появлению типичных миалгий и артралгий, а появляется обычно в период разгара этих симптомов;
- выраженная общая слабость;
- потеря аппетита;
- снижение настроения, иногда развитие депрессии;
- снижение массы тела.

Данные лабораторных исследований

Общий анализ крови:

- увеличение СОЭ всегда более 35 мм/ч;
- гипохромная анемия (не у всех больных);
- повышение количества тромбоцитов (>400×10^9/л).

Биохимический анализ крови:

- повышение содержания аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, щелочной фосфатазы;
- повышение неспецифических биохимических признаков воспаления (фибрина, фибриногена, серомукоида, гаптоглобина, α2- и γ-глобулинов;
- увеличение уровня СРП.

Иммунологический анализ крови:

- отсутствие ревматоидного фактора (у отдельных больных выявляется ревматоидный фактор в низких титрах);
- отсутствие антинуклеарных антител и антител к ДНК;
- циркулирующие иммунные комплексы в небольшом количестве.

Диагностические критерии ревматической полимиалгии

На Европейском конгрессе ревматологов в Праге в 2001 г. было предложено использовать диагностические критерии Н. А. Bird в сочетании с дополнительным диагностическим критерием — быстрым улучшением состояния после начала приема глюкокортикостероидов (**табл. 79.1**).

Н. В. Бунчук (1997) считает, что среди диагностических критериев ревматической полимиалгии

Таблица 79.1. Диагностические критерии ревматической полимиалгии (H.A.Bird, 2001)

1. Возраст пациента в начале болезни старше 65 лет
2. СОЭ > 40 мм/час
3. Двусторонняя симметричная боль в области плечевого и тазового пояса
4. Утренняя скованность более 1 часа
5. Длительность симптомов более 2 недель
6. Нарастание количества и выраженности клинических симптомов в течение 2 недель
7. Депрессия и/или потеря массы тела
8. Быстрый и значительный эффект преднизолона в суточной дозе не более 15 мг в день

Ревматическая полимиалгия диагностируется при наличии всех критериев

Чувствительность критериев 99%

https://t.me/medknigi

должен быть и такой, как отсутствие критериев ревматоидного артрита.

Ревматическую полимиалгию необходимо обязательно дифференцировать с ревматоидным артритом. В этом отношении может помочь результат назначения приема преднизолона в дозе 15 мг/сут на срок не менее 2–3 недель. При отсутствии по окончании этого срока лечения клинико-лабораторной ремиссии можно считать диагноз ревматической полимиалгии маловероятным.

Приводим также *диагностические критерии ревматической колимиалгии по Hamrin* (1972), так как они более полно учитывают клинические особенности заболевания.

1. Возраст больного 50 лет и старше.
2. Наличие болей в мышцах по крайней мере двух из трех областей — шеи, плечевого и тазового пояса со следующими особенностями:
 - локализация в области шеи, плечевых суставов, средних отделов плеча, ягодиц, бедер; в дистальных отделах конечностей (ниже локтевых и коленных суставов) болей не бывает;
 - режущий, тянущий, дергающий характер боли без парестезий;
 - уменьшение миалгии утром;
 - ощущение скованности после любого периода длительной неподвижности и снижение мышечной силы;
 - отсутствие болезненности мышц при пальпации и других объективных признаков поражения мышц (включая исследование биоптатов);
 - боли не купируются нестероидными противовоспалительными препаратами, но снимаются небольшими дозами преднизолона (10 мг).
3. Двусторонняя локализация боли.
4. Преобладание указанной локализации боли в течение активной фазы болезни.
5. СОЭ более 35 мм/час.
6. Продолжительность болезни не менее 2 мес., чаще до нескольких лет.
7. Ограничение движений в шейном отделе позвоночника, плечевых, тазобедренных суставах (больным трудно одеваться, причесываться), изменение походки (шаг становится мелким), затруднено приседание на корточки, вставание со стула.
8. Общая слабость, утомляемость, анорексия, снижение массы тела, лихорадка. Эти показатели отражают активность болезни и в сочетании с миалгиями, увеличенной СОЭ формируют «псевдоопухолевый симптомокомплекс».

Первые 5 критериев для постановки диагноза являются обязательными, остальные — дополнительными.

Определение активности заболевания

В 2004 г. Leeb B. и Bird H. предложили определять *индекс активности ревматической полимиалгии* (ИАРП) для мониторирования активности заболевания и эффективности его лечения. Он рассчитывается по формуле:

ИАРП = ВАШ боли по оценке пациента (0–10 см) + ВАШ боли по оценке врача (0–10 см) + утренняя скованность (в мин.) × 0,1 + элевация верхних конечностей (0–3 балла) + СОЭ (мм/ч) × 0,1

- ИАРП < 7 — низкая активность
- 7–17 — средняя активность
- > 17 — высокая активность

ВАШ — визуально-аналоговая шкала — см. с. 1367.

Уровень элевации верхних конечностей рассчитывается от 0° до 180° и подразделяется на 3 степени в зависимости от полученных показателей (0-60° — 1 балл, 61-120° — 2 балла, 121-180° — 3 балла.

Лечение глюкокортикостероидами

Общепринята точка зрения, согласно которой единственным и надежным методом лечения ревматической полимиалгии является назначение сравнительно небольших доз глюкокортикоидов. Таким способом возможно полное излечение ревматической полимиалгии.

Подробно механизм действия глюкокортикостероидных препаратов изложен в главе «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь подчеркнем способность глюкокортикоидов подавлять синтез провоспалительных цитокинов и иммуновоспалительный процесс.

Лечение глюкокортикостероидами разделяют на 2 этапа.

Задача 1 этапа лечения — полностью купировать клинические и лабораторные признаки (проявления) ревматической полимиалгии.

Задача 2 этапа — сохранение ремиссии заболевания путем медленного снижения дозы глюкокортикостероида вплоть до полной его отмены.

Лечение глюкокортикостероидами на 1-м этапе

Обычно лечение начинают с приема внутрь преднизолона в дозе 15 мг/сут, эту дозу распре-

https://t.me/medkrigi

деляют на 2—3 приема и принимают в первой половине дня. Если через 3 недели ежедневного регулярного приема преднизолона не достигается полная клинико-лабораторная ремиссия, дозу увеличивают на 5 мг до 20 мг/сут. Суточная доза 15—20 мг обычно позволяет добиться ремиссии заболевания. Лишь в единичных случаях при ярко выраженных клинических симптомах приходится увеличивать суточную дозу преднизолона до 25—30 мг (Н. В. Бунчук, 1992; Leeb B. F., Birk H. A., 2004).

После развития ремиссии подавляющую дозу преднизолона продолжают применять еще в течение 1 мес., а затем переходят ко 2-му этапу терапии.

Э. Н. Оттева и Т. Ю. Кочерова (2007) указывают, что сохранение клинических симптомов заболевания и увеличенной СОЭ через 3—4 недели от начала применения адекватной дозы преднизолона свидетельствует об ошибочном диагнозе ревматической полимиалгии или ее «торпидном» течении. У таких больных можно попытаться сочетать пероральное лечение преднизолоном с локальными периартикулярными инъекциями кортикостероидов.

Лечение глюкокортикостероидами на 2-м этапе

Ко 2 этапу лечения приступают после применения в течение месяца подавляющей дозы преднизолона, вызвавшей клинико-лабораторную ремиссию.

На 2 этапе лечения производят постепенное снижение дозы преднизолона на 1,25—2,5 мг каждые 10—14 дней при условии отсутствия обострения до дозы 10 мг/сут, затем снижают на 1 мг/сут каждые 4 недели до полной отмены препарата.

При обострении заболевания необходимо повысить дозу преднизолона до той предыдущей дозы, на которой сохранялась ремиссия.

В процессе снижения дозы преднизолона необходимо, как это указано в национальном руководстве России «Ревматология» (2008), наблюдать за клинической симптоматикой ревматической полимиалгии, контролировать СОЭ каждый месяц в течение первых трех месяцев, затем каждые 8—12 недель в течение 1 года после завершения лечения.

По данным Barraclough D. и соавт. (2000), рецидивы ревматической полимиалгии развиваются у 20% больных после полной отмены глюкокортикостероидов, что требует повторного их назначения.

Продолжительность лечения глюкокортикостероидами ревматической полимиалгии колеблется от 1 до 2 лет.

Выздоровление наступает практически у всех больных, но длительность лечения бывает разной. Некоторые больные нуждаются в многолетней поддерживающей терапии глюкокортикостероидами.

Побочные эффекты лечения глюкокортикостероидами подробно изложены в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Hoffman G. и соавт. (2002) проводили лечение ревматической полимиалгии комбинированной терапией (исходная доза преднизолона 25 мг/сут, метотрексата — 15 мг/нед). Установлено, что добавление метотрексата к лечению преднизолоном ассоциировалось с более коротким курсом лечения и снижением дозы преднизолона. Такая схема лечения целесообразна у больных с высокой степенью риска осложнений глюкокортикостероидной терапии.

В настоящее время проводятся исследования по лечению ревматической полимиалгии азатиоприном, циклоспорином, инфликсимабом, однако результаты пока противоречивы и эффективным методом лечения ревматической полимиалгии в настоящее время являются лишь глюкокортикостероиды.

https://t.me/medknigi

80 Лечение синдрома фибромиалгии

Фибромиалгия — синдром, проявляющийся генерализованной мышечной болью невоспалительного характера (более 3 месяцев) и наличием «болезненных точек», располагающихся в определенных анатомических зонах.

Распространенность фибромиалгии в популяции в среднем достигает 6–8 %. Особенно часто болеют женщины (70–80 % от всех страдающих фибромиалгией). Болезнь развивается преимущественно в возрасте 35–60 лет.

Этиология фибромиалгии неизвестна. Обсуждается возможная этиологическая и предрасполагающая роль следующих факторов:

- перенесенные вирусные инфекции (вирусы Коксаки, Эпштейна-Барра, гепатита С, парвовирус В19, вирус гриппа и др.);
- наследственно-генетический фактор;
- физические (в том числе и спортивные) травмы, сопровождающиеся перерастяжением и травматизацией мышц, неврологическими повреждениями;
- интенсивные, чрезмерные физические нагрузки;
- структурные и функциональные дефекты позвоночника;
- психоэмоциональные стрессовые ситуации;
- резкая смена климатических условий.

Этиологические факторы важно учитывать при разработке плана лечебных мероприятий фибромиалгии, так как неустранение или отсутствие коррекции определенных этиологических факторов будет способствовать сохранению болевого синдрома.

Основные **патогенетические факторы**:

- повышение чувствительности периферических ноцицепторов (свободных нервных окончаний) в ответ на воздействие болевых раздражителей;
- нарушение микроциркуляции в вовлеченных в патологический процесс мышечных волокнах в связи с утолщением эндотелия и базальной мембраны капилляров, а также дисфункцией эндотелия (это ведет к дефициту в мышечных волокнах АТФ и креатинфосфата, гипоксии мышечных волокон, гиперпродукции биологически активных веществ, раздражающих болевые рецепторы);
- повышенная продукция брадикинина, лейкотриенов, интерлейкина-1, субстанции Р, нейрокинина в пораженных мышцах, что способствует дальнейшему нарушению микроциркуляции, накоплению недоокисленных продуктов обмена, свободно-радикальных и перекисных соединений, еще большему раздражению болевых рецепторов, отеку нервных окончаний;
- недостаточная продукция эндогенных опиатоподобных соединений, уменьшение количества и чувствительности опиатных рецепторов в головном мозге, что ведет к значительному снижению порога болевой чувствительности;
- повышение мышечного тонуса и появление реактивных болей при структурных и функциональных дефектах позвоночника (сколиоз, спондилоз, остеохондроз межпозвонковых дисков и др.);
- изменение обмена серотонина и других нейромедиаторов боли при развивающейся сопутствующей депрессии, тревоге, психоэмоциональном стрессе, что поддерживает существование боли (психосоматический генез боли).

Диагностика

При постановке диагноза фибромиалгии пользуются диагностическими критериями Американской коллегии ревматологов (1990).

Диагностические критерии фибромиалгии Американской коллегии ревматологов (1990).

I. Наличие генерализованной боли
- боль считается генерализованной, если она охватывает правую и левую половину тела, выше и ниже талии;
- дополнительно необходимо наличие аксиальной боли = в области шеи, передней поверхности грудной клетки, спины (грудной отдел или область нижней части спины);
- продолжительность боли не менее трех последних месяцев.

II. Боль при давлении в 11 точках из 18 (пальцевое давление должно соответствовать 4 кг)
- билатерально в области затылка в месте прикрепления субокципитальной мышцы;
- билатерально кпереди между боковыми отростками позвонков С5-С7;
- билатерально посередине верхнего края трапециевидной мышцы;
- билатерально над лопаткой около медиальной границы m. supraspinatus;

https://t.me/medknigi

- билатерально у второго реберно-грудинного сочленения, при давлении сверху;
- билатерально на 2 см дистальнее латерального надмыщелка плечевой кости;
- билатерально в верхнем наружном квадранте ягодиц;
- билатерально кзади от большого вертела (трохантера);
- билатерально в области коленей, несколько проксимальнее сустава, в середине мягкой жировой подкладки).

Диагноз фибромиалгии считается достоверным при наличии всех критериев и возможным — при наличии 1-го критерия, но недостаточном количестве болевых точек. Локализация болевых точек представлена на **рис. 80.1**.

В клинической практике *болевые точки* определяются пальпаторно, но следует учесть, что сила давления при этом не должна превышать 4 кг (в качестве условной аналогии можно отметить, что давление с такой силой приводит к побелению кончика ногтевой фаланги). Существует специальный прибор долориметр, который позволяет дозировать давление на болезненную точку с нужной силой (4 кг). Больные с фибромиалгией значительно более чувствительны к давлению долориметром, чем здоровые люди. При фибромиалгии боль возникает в области болезненных точек при давлении с силой даже менее 2 кг. Болезненные точки выявляются симметрично с обеих сторон, количество их может увеличиваться при холодной погоде, в зимнее время года, под влиянием эмоциональных стрессов.

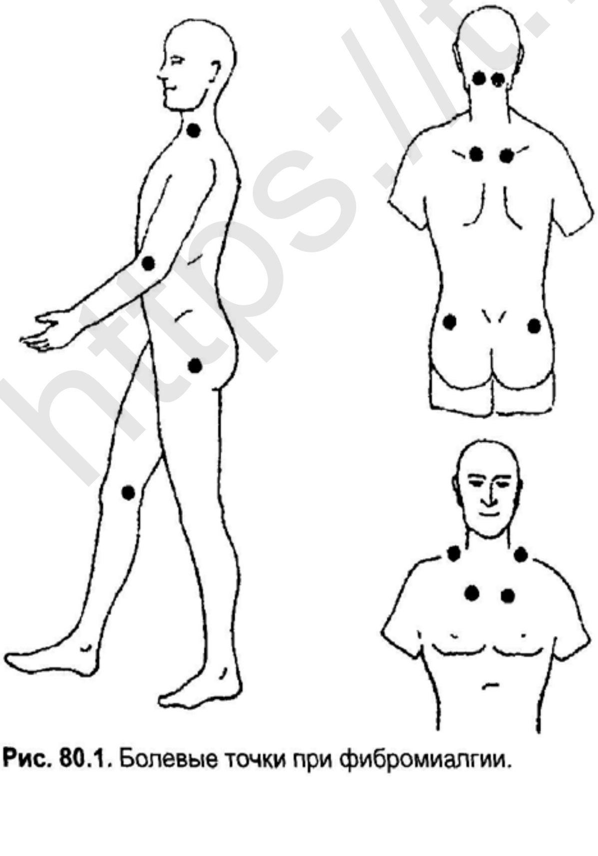


Рис. 80.1. Болевые точки при фибромиалгии.

Наиболее частые симптомы фибромиалгии — это генерализованная постоянная монотонная боль и усталость скелетной мускулатуры, ощущение утренней и вечерней скованности, болезненность при пальпации вышеприведенных точек. Боли наиболее часто локализуются в области шеи, плеча, спины, поясницы. Чрезвычайно характерно ощущение выраженной постоянной слабости, усталости. Очень характерен феномен «болит везде, болит всегда».

Большие изменения практически у всех больных наблюдаются со стороны *психологического статуса* (депрессия, ипохондрия, тревога, в редких случаях — панические атаки). Наиболее характерно нарушение психологического статуса при длительности заболевания более 2 лет. Развитие депрессии и тревоги связывают прежде всего с расстройством обмена серотонина в центральной нервной системе.

У больных фибромиалгией часто встречаются **функциональные нарушения** со стороны различных органов и систем, обусловленные дисфункцией вегетативной нервной системы:

- *сердечно-сосудистая система:* тахикардия, нарушения сердечного ритма (пароксизмальная тахикардия, экстрасистолия, пароксизмы трепетания и фибрилляции предсердий), транзиторная артериальная гипертензия, синкопальные состояния, синдром Рейно;
- *система органов дыхания:* неврогенная одышка, ощущение нехватки воздуха, синдром гипервентиляции;
- *желудочно-кишечный тракт:* функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника (диагностические критерии и лечение этих синдромов изложены в 1 томе «Руководства по лечению внутренних болезней», 2008);
- *урогенитальная система:* учащенное безболезненное мочеиспускание (раздраженный мочевой пузырь); дисменорея, эректильная дисфункция;
- *мигрень;*
- *нарушения сна.*

Особенно ярко проявляется у больных фибромиалгией **синдром вегетативной дисфункции**, субъективными и объективными признаками которого являются следующие часто встречающиеся симптомы:

- постоянно холодные и влажные руки и стопы (особенно ночью);
- ощущение сухости глаз и во рту;
- гипергидроз (чаще в области подмышечных впа-

https://t.me/medknigi

дин, волосистой части кожи головы, ладоней, стоп, иногда всего тела; при диффузной постоянной потливости необходимо исключить гиперфункцию щитовидной железы, при которой также имеет место выраженная мышечная слабость);
- яркий дермографизм;
- ортостатические нарушения (при быстром переходе из горизонтального положения в вертикальное — ощущение дурноты, тошноты, головокружения, обморочные состояния, профузная потливость, падение артериального давления).

Следует помнить о нередкой ассоциации фибромиалгии с СКВ (у 17–30 % пациентов), ревматоидным артритом (у 17–55 % пациентов), возможна ассоциация с псориатической артропатией, анкилозирующим спондилоартритом, лаймской болезнью. Описаны случаи развития фибромиалгии у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, также сообщалось об обнаружении антител к вирусу гепатита С в крови пациентов с фибромиалгией.

У большинства больных **лабораторные данные** остаются нормальными. Очень редко отмечается увеличение СОЭ, но обычно не больше 20 мм/час. При биохимическом анализе крови уровень креатинфосфокиназы может оказаться на верхней границе нормы или незначительно ее превышать (в редких случаях).

В **биоптатах кожно-мышечного лоскута** воспалительных изменений и некрозов мышц не находят. Биопсия кожно-мышечного лоскута не является рутинным мероприятием и выполняется только в сложных дифференциально-диагностических случаях (например, при дифференциальной диагностике с полимиозитом).

Лечебная программа

Программа лечебных мероприятий включает:
1. Устранение провоцирующих факторов.
2. Рекомендации по рациональному режиму, поведению, психотерапии, аутотренинг.
3. Нестероидные противовоспалительные препараты.
4. Применение аналгетиков.
5. Применение миорелаксантов.
6. Лечение противосудорожными средствами.
7. Лечение антидепрессантами.
8. Физиотерапевтическое лечение.
9. Лечебная физкультура, массаж.

Устранение провоцирующих факторов

Больные должны быть проинформированы о роли провоцирующих (триггерных) факторов в обострении и прогрессировании болевого синдрома при фибромиалгии. По возможности следует избегать длительного переохлаждения, пребывания в условиях дождливой или морозной погоды. Целесообразно учитывать прогноз в отношении геомагнитных бурь и в такие дни принимать седативные средства, нестероидные противовоспалительные препараты. По утрам и вечерам полезно принимать теплые (приятной температуры) ванны, можно с морской солью утром, с валерианой вечером. Эти ванны оказывают приятное релаксирующее действие, уменьшают болевой синдром.

Важно избегать чрезмерных физических нагрузок, особенно интенсивных и экстремальных, а также острых респираторных инфекций.

Рациональный режим, психоте́рапия, аутотренинг

Больному следует популярно разъяснить механизмы развития болезни. У него должно быть сформировано представление о том, что фибромиалгия не является смертельным заболеванием и что, несмотря на ухудшение качества жизни, комплексная терапия может принести значительное облегчение. Больной должен избегать воздействия провоцирующих факторов (см. выше), делать утреннюю гимнастику с учетом своих возможностей. Важно правильно и удобно организовать свое рабочее место. Если работа преимущественно сидячая, малоподвижная, необходимо делать физкультурные паузы, применять элементы самомассажа, а если позволяют условия работы, иногда можно принять приятный теплый душ.

Необходимо соблюдать режим сна, устраивать в хорошую погоду прогулки перед сном. Больной должен находиться в благоприятной психоэмоциональной обстановке, избегать стрессовых ситуаций.

Все пациенты должны периодически проходить рациональную индивидуальную психотерапию у специалиста и овладеть методиками аутотренинга по Шульцу и миорелаксации.

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

В последние годы отношение к НПВП в лечении фибромиалгии сложилось неоднозначное.

В. И. Мазуров, И. Б. Беляева (2005) указывают, что многочисленными контролируемыми исследованиями установлено отсутствие эффекта

НПВП и глюкокортикоидов при фибромиалгии. В российском национальном руководстве «Ревматология» (2008) нестероидные противовоспалительные препараты не называют среди лекарственных средств для лечения фибромиалгии.

Наряду с этим Г. Р. Табеева (2000) пишет, что в лечении больных фибромиалгией достаточно традиционным является применение НПВП, которые считают «золотым стандартом» лечения как острой, так и хронической боли. Далее Г. Р. Табеева указывает, что аналгетические свойства нестероидных противовоспалительных препаратов связаны с сочетанием периферических и центральных эффектов, обусловленных влиянием этой группа препаратов на спинальные ноцицептивные системы, имеющие отношение к серотонин- и адренергической медиации.

Во всяком случае, НПВП не противопоказаны при фибромиалгии. И на практике ситуация часто складывается так, что первой группой препаратов, которую назначает врач (особенно поликлинический) при мышечной или суставной боли, являются именно эти препараты (при отсутствии противопоказаний).

Подробно о нестероидных противовоспалительных препаратах см. в главе «Лечение ревматоидного артрита». Еще раз подчеркнем, что противовоспалительный эффект этой группы препаратов обусловлен ингибированием ЦОГ-2 (циклооксигеназы-2), что приводит к нарушению синтеза провоспалительных простагландинов из арахидоновой кислоты.

Лечение фибромиалгии нестероидными противовоспалительными препаратами не следует проводить неопределенно длительно или курсами. Оно может продолжаться несколько дней, иногда эпизодически, в период усиления болей. Предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим преимущественно **ЦОГ-2 селективным ингибирующим действием**. Эти препараты практически не угнетают изофермент ЦОГ-1, под влиянием которого синтезируются гастропротективные простагландины. Таким образом, нестероидные противовоспалительные селективные ингибиторы ЦОГ-2 не вызывают развития НПВП-гастропатии и энтеропатии. К этим препаратам относятся:

- *мелоксикам* в таблетках по 7,5 и 15 мг, назначается внутрь 7,5—15 мг 1 раз в день;
- *мовалис* (мелоксикам) — в ампулах по 1 мл (15 мг), вводится при интенсивных болях внутримышечно 1 раз в день в течение 3—4 дней, затем можно переходить на прием мелоксикама внутрь;
- *нимесулид* — в таблетках по 100 мг — по 1 таблетке 1—2 раза в день;
- *аркоксиа* (этерококсиб) — в таблетках по 30, 60, 90 и 120 мг, назначается внутрь по 30—60 мг 1 раз в день;
- *целекоксиб* (целебрекс) — капсулы по 100 и 200 мг, назначается внутрь по 200 мг 1—2 раза в день.

Среди **неселективных НПВП** наиболее эффективны диклофенак и кетопрофен.

Диклофенак (вольтарен) — назначается обычно в таблетках по 25 и 50 мг 1—2 раза в день, при выраженном болевом синдроме — вводится внутримышечно (диклоберл — 3 мл 2,5 % раствора).

Г. Р. Табеева (2000) особое внимание при фибромиалгии уделяет *кетопрофену* (кетоналу), он назначается внутрь в капсулах по 50 мг или таблетках по 100 мг 2 раза в сутки или внутримышечно по 2 мл 5 % раствора. Значительный аналгетический эффект кетонала объясняется его влиянием на центральные механизмы регуляции боли. Кетонал быстро проникает через гематоэнцефалический барьер, селективно блокирует NMDA-рецепторы и уменьшает продукцию субстанции Р.

Заканчивая обсуждение этого раздела, еще раз подчеркнем, что в настоящее время НПВП не считаются высокоэффективными при фибромиалгии и не являются препаратами первого ряда, но у многих больных уменьшают выраженность болевого синдрома и тем самым способны в определенной мере улучшить качество жизни.

Применение аналгетиков

Аналгетики получили широкое распространение в лечении фибромиалгии. Принято считать, что наиболее целесообразно из всех аналгетических препаратов применять трамадол.

Трамадол является синтетическим аналгетиком центрального действия, структурно родственным с кодеином, представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров и обладает двойным механизмом действия. Правовращающий энантиомер высокоаффинен к мю-опиоидным рецепторам и стимулирует их, а также выраженно ингибирует обратный захват серотонина. Левовращающий изомер эффективно ингибирует обратный захват норадреналина. Суммирование эффектов двух изомеров и обусловливает высокую обезболивающую активность трамадола.

Трамадол (трамал) выпускается в таблетках, капсулах по 50 мг, в таблетках ретард по 100 мг и в ампулах по 1, 2 и 10 мл 5 % раствора.

При применении трамадола возможны такие побочные эффекты, как головокружение, слабость, сонливость, тахикардия, ортостатическая

гипотензия, сухость во рту, тошнота, потливость, затруднение мочеиспускания. Однако следует отметить, что при применении среднетерапевтических доз побочные эффекты наблюдаются редко и нерезко выражены. В отличие от морфина, трамадол не угнетает дыхание.

Большой клинический опыт применения трамадола у больных фибромиалгией имеет Н. В. Чичасова (2003). По ее мнению, для получения стабильного клинического эффекта необходимо непрерывное лечение трамадолом в течение срока не менее 3 месяцев, при этом даже уменьшается количество болезненных точек. Суточная доза трамадола составляет 100 мг, отчетливый обезболивающий эффект начинает проявляться уже через 2—3 недели лечения. При недостаточном эффекте дозы 100 мг/сут ее можно постепенно повышать по 50 мг 1 раз в 2—4 недели до 150—200 мг в сутки. Не следует превышать дозу в 300 мг/сут. Одновременно с обезболивающим эффектом отмечается уменьшение вегетативных дисфункций, слабости, улучшается эмоциональный статус. Если продлить курс лечения трамадолом до 6 месяцев, то после его отмены полученный эффект сохраняется в течение 6, а у некоторых больных в течение 12 месяцев. В. И. Мазуров (2005) указывает, что трамадол (трамал) может применяться на протяжении 6 месяцев без развития толерантности и синдрома отмены. Может быть эффективен препарат залдиар, содержащий в 1 таблетке 37,5 мг трамадола и 325 мг парацетамола. Средняя суточная доза — 3 таблетки в 3 приема, максимальная — 8 таблеток в 3—4 приема.

Применение миорелаксантов

Мышечные боли у больных фибромиалгией могут сопровождаться мышечным гипертонусом (правда, это чаще бывает у больных с патологией позвоночника, сколиозом, остеохондрозом межпозвонковых дисков). Выраженный дискомфорт больные испытывают также в связи с развитием скованности.

Уменьшить указанные ощущения можно с помощью миорелаксантов.

Наиболее часто применяют миорелаксант *толперизон* (мидокалм), который выпускается в таблетках по 50 и 150 мг и в ампулах по 1 мл (100 мг). Препарат блокирует центральные н-холинорецепторы, угнетает функцию каудальной части ретикулярной формации и повышенную спинальную рефлекторную активность. В конечном итоге уменьшается тонус скелетных мышц, увеличивается двигательная активность больных, уменьшается ощущение скованности.

Обычно толперизон (мидокалм) назначают по 50 мг 2—3 раза в день, постепенно при отсутствии эффекта можно повысить дозу до 100 мг 2—3 раза в день.

В. И. Мазуров (2005) указывает на применение миорелаксанта *циклобензаприна*, который по структуре схож с трициклическими антидепрессантами, назначается вначале на ночь в дозе 10 мг, в последующем при необходимости можно повысить дозу до 20 мг/сут в 2 приема. Под влиянием циклобензаприна уменьшается болевой синдром, улучшаются общее самочувствие, сон, уменьшается ощущение скованности.

Может быть эффективен *катадалон* (флупиртин), сочетающий центральное аналгетическое действие и способность снижать мышечное напряжение. Катадалон принимают по 100 мг 3—4 раза в день, при выраженном болевом синдроме — по 200 мг 3 раза в день.

Лечение противосудорожными препаратами

Определенную положительную роль в лечении фибромиалгии играют противосудорожные препараты, относящиеся к ГАМК-подобным средствам. Препараты этой группы являются необратимыми селективными ингибиторами ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) в синапсах, активируя таким образом тормозные процессы в головном мозге. Оказалось, что наряду с противосудорожным, они обладают аналгетическим действием, особенно при нейропатической боли.

В лечении фибромиалгии наиболее часто применяют следующие противосудорожные ГАМК-подобные средства:

- *Габапентин* (тебантин, нейронтин) — обычно по 300—400 мг/сут. Тебантин выпускается в капсулах по 100, 300 и 400 мг, нейронтин — в капсулах по 100, 300, 400 мг и в таблетках по 600 и 800 мг.
- *Прегабалин* (лирика) — выпускается в капсулах по 75 и 150 мг. Прегабалин связывается с дополнительной субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, что обусловливает его противосудорожное и аналгетическое действие. Прегабалин назначают по 150 мг 3 раза в день.

Под влиянием габапентина и прегабалина у больных фибромиалгией значительно уменьшаются боли в мышцах и утомляемость, улучшается сон, уменьшаются или даже полностью исчезают проявления синдрома «беспокойных ног» по ночам.

https://t.me/medknigi

Карбамазепин (финлепсин, тегретол) — является производным иминостильбена, близок по строению к трициклическим антидепрессантам. Точный механизм действия препарата неизвестен, но установлено, что он оказывает антидепрессантное действие, аналгетический эффект, нормализует настроение.

Применяется при фибромиалгии в начальной суточной дозе 200 мг 2 раза в день, при отсутствии эффекта можно постепенно (по 200 мг в неделю) повышать дозу до достижения терапевтического эффекта, но обычно не больше 1,0–1,6 г/сут. При лечении карбамазепином, особенно в больших дозах, возможны головокружение, сонливость, головная боль, тошнота, сухость во рту, повышение в крови уровня аминотрансфераз.

Лечение антидепрессантами

В настоящее время препаратами первого ряда в лечении фибромиалгии считаются антидепрессанты — в первую очередь, трициклические.

Установлено, что трициклические антидепрессанты, наряду с антидепрессантным эффектом, проявляют выраженное аналгетическое действие, в основе которого лежит угнетение обратного захвата серотонина и норадреналина в центральной нервной системе, а также ингибирующее влияние на глутаматергическую нейротрансмиссию, гистаминовые, ацетилхолиновые и N-метил-D-аспартат-структуры.

Наиболее часто с целью получения аналгетического эффекта при фибромиалгии применяют трициклический антидепрессант *амитриптилин* (амизол, саротен, эливел) – таблетки по 10 и 25 мг. Начальная доза амитриптилина при фибромиалгии составляет 10 мг за 1–2 часа до сна, в последующем дозу можно постепенно повышать до 50 мг в сутки (это значительно меньше дозы для лечения депрессии). При выраженной депрессии дозу амитриптилина можно повысить до 150 мг/сутки. При лечении амитриптилином, особенно в больших дозах, возможны побочные эффекты: ортостатическая артериальная гипотензия, обмороки, тахикардия, нарушения сердечного ритма, нарушения атриовентрикулярной проводимости, заторможенность, лейкопения, тошнота, рвота, метеоризм, нарушения половой функции у мужчин (подробно см. в книге В. Ю. Мартова и А. Н. Окорокова «Лекарственные средства в практике врача»).

В последние годы стали появляться сообщения об эффективности при фибромиалгии антидепрессантов дулоксетина и венлафаксина.

Дулоксетин (симбалта — в капсулах по 30 и 50 мг; интрив — в капсулах по 20 мг) — селективный ингибитор обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина, слабо подавляет захват дофамина, не обладая значимым сродством к гистаминергическим, дофаминергическим, холинергическим и адренергическим рецепторам. Для лечения фибромиалгии дулоксетин можно применять в дозе 60–120 мг/сут, он уменьшает выраженность болевого синдрома, количество болезненных точек, депрессию. Возможные побочные эффекты: тошнота, головная боль, сухость во рту, слабость, сонливость, расстройства стула, нарушение полового влечения.

Венлафаксин (эфектин — таблетки по 37,5 и 75 мг, эфектин-депо — капсулы ретард по 75 мг и 100 мг) — антидепрессант, механизм действия которого обусловлен усилением нейромедиаторной активности в центральной нервной системе. Препарат является сильным ингибитором обратного нейронального захвата серотонина, норадреналина, и слабым — дофамина. Не оказывает влияния на мускариновые, гистаминовые и α_1-адренергические рецепторы и моноаминоксидазу. Одновременно обладает противорвотным действием. При фибромиалгии венлафаксин назначают в дозе 75 мг/сут. Под его влиянием уменьшаются все основные проявления фибромиалгии и депрессия.

Возможные побочные эффекты венлафалксина: тошнота, сонливость, головная боль, потливость, астения, запор, сухость во рту, нарушение эякуляции.

Продолжительность лечения фибромиалгии антидепрессантами не определена. При отчетливом доминировании в клинической картине симптомов депрессии предпочтение отдается антидепрессантам — селективным ингибиторам обратного нейронального захвата серотонина — флуоксетину, циталопраму, сертралину.

Флуоксетин (прозак, профлузак — капсулы по 20 мг) назначается в суточной дозе 20 мг 1 раз в день.

Циталопрам (ципрамил –таблетки по 20 и 40 мг) — назначается в суточной дозе 20–40 мг 1 раз в день.

Сертралин (золофт, стимулотон — таблетки по 50 и 100 мг) — назначается в суточной дозе 50–200 мг. К дозе 200 мг прибегают при недостаточном эффекте дозы 50 мг/сут, повышают дозу постепенно, на 50 мг в неделю.

Побочные эффекты возможны, обычно нерезко выражены, в основном аналогичны тем, которые назывались выше для других антидепрессантов.

Физиотерапевтическое лечение

Физиотерапевтическое лечение широко применяется в комплексной терапии фибромиалгии. Его целью является купирование болевого синдрома, снижение мышечного тонуса и ощущения скованности, улучшение осанки. Физиотерапевтическое лечение способствует также улучшению микроциркуляции в мышцах.

Для уменьшения боли в мышцах используют *тепловые ванны* (можно с добавлением экстракта корня валерианы), низкоинтенсивное лазерное воздействие на болевые точки (количество облученных точек за 1 сеанс обычно не более 10, экспозиция лазерного воздействия на каждую точку 30–60 с, на курс лечения — 10–16 сеансов). Купирующим боли эффектом обладает также воздействие *инфракрасными лучами*, в последние годы стали применять *криотерапию*.

Для снижения мышечного тонуса можно рекомендовать высокочастотные, среднечастотные и низкочастотные *электроволны*, *теплые ванны*.

В последние годы для лечения фибромиалгии стали применять *фототерапию* — воздействие ярким белым светом с помощью специальных ламп (10 сеансов по 30 минут в утренние часы). Фототерапия нормализует сон, уменьшает депрессию, выраженность болевых ощущений и количество болезненных точек. Метод не имеет побочных эффектов и противопоказаний.

Физиотерапевтическое лечение эффективно у 40–50 % больных. Эффект сохраняется в течение 1–2 месяцев у 30–40 % больных, что диктует необходимость периодического повторения физиотерапевтических процедур.

В ряде случаев применяют *иглорефлексотерапию*, но эффективность ее невелика.

Возможно применение, в том числе в домашних условиях, метода *чрескожной электронейроаналгезии*.

Локальная терапия применяется в виде мазей и кремов, содержащих обычно нестероидные противовоспалительные средства, но эффективность их невелика (см. главу «Лечение остеоартроза»).

Лечебная физкультура, массаж

Лечебная физкультура является обязательным компонентом лечения больных фибромиалгией и должна проводиться практически постоянно. Под руководством врача по лечебной физкультуре должны быть разработаны индивидуальные комплексы физических упражнений с учетом возраста пациента, сопутствующих заболеваний, физических возможностей. При этом важно учесть, что физические упражнения не должны усиливать болезненные ощущения. Правильно подобранные физические упражнения уменьшают боли в мышцах и ощущение скованности. Для больных фибромиалгией особенно полезны ходьба, плавание, дыхательные упражнения, утренние гимнастические упражнения, неинтенсивная ходьба на лыжах.

Обязательными следует считать массаж общий и с включением наиболее болезненных мышц, эффективен подводный массаж. Необходимо обучить больных самомассажу доступных мышц.

Перспективные фармакотерапевтические методы лечения фибромиалгии

В настоящее время обсуждаются возможности лечения фибромиалгии следующими препаратами:

- *Прамипексол* (мирапекс) — выпускается в таблетках по 0.125, 0.25, 1 и 1.5 мг, является неэрготаминовым агонистом D2-дофаминовых рецепторов, применяется для лечения паркинсонизма, однако есть сообщения о том, что препарат способен уменьшать симптоматику фибромиалгии.
- *Тизанидин* (сирдалуд) — в таблетках по 2, 4, 6 мг, обладает миорелаксирующим действием, которое обусловлено угнетением полисинаптических спинальных рефлексов путем подавления высвобождения возбуждающих аминокислот из концевой синаптической пластинки, а также стимуляцией центральных α_1-адренорецепторов; одновременно снижает уровень субстанции Р в центральной нервной системе. При приеме препарата по 4 мг 3 раза в сутки (возможно повышение дозы до 24 мг/сут) уменьшает боли у больных фибромиалгией и значительно улучшает сон
- *Ботокс* — выпускается во флаконах с содержанием во флаконе 100 ЕД лиофилизированного порошка для инъекций. Препарат является миорелаксантом, содержит токсин А палочки ботулизма, блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе и вызывает расслабление мышцы в месте инъекции. Действие продолжается 6–8 недель.

 Н. А. Шостак и соавт. (2003) сообщили об эффективности лечения фибромиалгии ботоксом. Токсин ботулизма вводится локально в наиболее болезненные точки, вызывая миорелаксирующий и обезболивающий эффекты. Лечение фибромиалгии токсином ботулизма не является общепринятым и нуждается в дальнейшем изучении.

https://t.me/medknigi

Рекомендации Европейской антиревматической лиги по лечению синдрома фибромиалгии (2007)

1. Для понимания сути фибромиалгии необходима всесторонняя оценка боли, функционального статуса и учет психосоциальных аспектов. Фибромиалгию следует рассматривать как комплексное и гетерогенное состояние, характеризующееся нарушением физиологического процесса восприятия боли и другими вторичными признаками (сила рекомендации – D, категория доказательности – IV).
2. Оптимальное лечение фибромиалгии требует мультидисциплинарного подхода, комбинации лекарственных и немедикаментозных методов, основанных на оценке интенсивности боли, функционального состояния и ассоциированных проявлений – депрессии, утомляемости, нарушений сна, выявляемых при обсуждении с пациентом (сила рекомендации – D, категория доказательности – IV).
3. Немедикаментозные методы лечения.
 3.1. Гидротерапия в теплом бассейне в сочетании с физическими упражнениями или без них эффективна при фибромиалгии (сила рекомендации – B, категория доказательности – IIa).
 3.2. Индивидуальные программы, включающие аэробные упражнения и силовые тренировки, могут быть полезны при фибромиалгии (сила рекомендации – C, категория доказательности – IIb).
 3.3. Когнитивно-поведенческая терапия показана некоторым пациентам с фибромиалгией (сила рекомендации – D, категория доказательности – IV).
 3.4. Иные виды лечения – релаксация, физиотерапия, психологическая поддержка – могут применяться по индивидуальным показаниям (сила рекомендации – C, категория доказательности – IIb).
4. Для контроля болевого синдрома при фибромиалгии рекомендуется трамадол (сила рекомендации – A, категория доказательности – Ib).
5. Использование в лечении фибромиалгии простых аналгетиков, таких как парацетамол или слабые опиоиды, может обсуждаться. Глюкокортикоиды и сильные опиоиды при фибромиалгии не рекомендованы (сила рекомендации – D, категория доказательности – IV).
6. Антидепрессанты – амитриптилин, флуоксетин, милиаципран, моклобемид, пирлиндол – уменьшают боль и часто улучшают функциональное состояние. Рекомендуются к назначению при фибромиалгии (сила рекомендации – A, категория доказательности – Ib).
7. Трописторон, прамипексол, прегабалин уменьшают выраженность болевого синдрома. Рекомендуются для лечения фибромиалгии (сила рекомендации – A, категория доказательности – Ib).

https://t.me/medknigi

81 Лечение рецидивирующего полихондрита

Рецидивирующий полихондрит — генерализованное, прогрессирующее рецидивирующее соединительнотканное заболевание, характеризующееся деструктивно-воспалительным поражением хрящевой ткани с преимущественным вовлечением хрящей ушей, носа, гортани, трахеи, нередко бронхов, приводящее к структурным изменениям хряща вплоть до его некроза.

Заболевание редкое, в мировой литературе к 2009 году описано около 800 случаев. Точная частота болезни неизвестна. Compton N. (2009) сообщает, что в Миннесоте, Рочестере (США) ежегодно регистрируется 3,5 случая на 1 млн. популяции. С одинаковой частотой болеют мужчины и женщины. Наиболее поражаемый возраст — пятая декада жизни, однако заболевание может развиться в любом возрасте.

Первое клиническое описание болезни сделал в 1923 г. Jaksh-Wartenhorst. Термин «рецидивирующий полихондрит» предложили Pearson и соавт. в 1960 г.

Этиология заболевания неизвестна.

В **патогенезе**, который также окончательно не выяснен, уделяется внимание следующим механизмам:

- появление аутоантител к коллагену II, IX и XI типа; в настоящее время известны 5 белков, которые могут быть аутоантигенами: 1) тубулин-альфа убиквитин, который является компонентом микротубул; 2) виментин — межуточный филаментарный протеин; 3) альфа-энолаза; 4) калретинулин-кальций, связывающий компонент, необходимый для развития сердца; 5) коллигин-1/2 ; вместе с тем следует отметить, что антитубулиновые антитела описаны и при других аутоиммунных заболеваниях;
- формирование иммунных комплексов, развитие в хрящевой ткани аутоиммунного воспаления, гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина-8, макрофагального воспалительного протеина-1-α, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-I; все эти химокины обладают провоспалительным эффектом и активируют нейтрофилы, эозинофилы, моноциты/макрофаги;
- активность Т-лимфоцитов, направленных против коллагена типа II.

Подтверждением аутоиммунной природы заболевания является частое сочетание (у 25—35 % больных) рецидивирующего полихондрита с другими аутоиммунными заболеваниями: ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, системными васкулитами, синдромом Шегрена, неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона, первичным билиарным циррозом печени и др.

Основные клинические проявления

Нередко заболевание начинается остро с быстрым развитием симптомов. Появляется интермиттирующая лихорадка, больные отмечают сильную слабость, боли в костях, мышцах, суставах, падение веса, могут быть различные кожные сыпи. Указанные признаки малоспецифичны. Однако почти одновременно появляется ряд характерных симптомов, которые позволяют заподозрить именно рецидивирующий полихондрит. Это боли в области ушных раковин, в области век при закрывании глаз, снижение слуха, головокружение, нечеткость зрения.

Наиболее характерные проявления и поражения при рецидивирующем полихондрите следующие.

- *Поражение ушных раковин* (наблюдается почти у 60 % больных), которое характеризуется их резкой болезненностью, выраженной припухлостью и увеличением размеров, гиперемией кожи в области ушных раковин; поражение чаще двустороннее, дотрагивание до ушей резко болезненно; одновременно часто отмечается снижение слуха, обусловленное значительным отеком стенок наружного слухового прохода и уменьшением его просвета. Стенки наружного слухового прохода могут вообще смыкаться между собой, что способствует еще более выраженному снижению слуха. Следует отметить, что у многих больных возможно поражение также внутреннего уха, что ведет к дальнейшему снижению слуха, к появлению вестибулярных расстройств (головокружений, которые могут сопровождаться тошнотой и даже рвотой).

 При стихании воспалительного процесса ушная раковина сморщивается, истончается, исчезает ее эластичность, она спадается, отвисает, напоминая ухо собаки. У некоторых больных воспаление хряща ушной раковины настолько выражено, что наступает тяжелый

https://t.me/medknigi

некроз ушной раковины. Описаны случаи даже самопроизвольной ампутации наружной части ушной раковины.

- *Поражение хрящевой перегородки носа* в области спинки носа (наблюдается у 80–85 % больных) сопровождается выраженной припухлостью, болезненностью, покраснением кожи, в последующем в связи с рецидивами воспалительного процесса происходит истончение и даже разрушение хряща в области спинки носа, развивается деформация по типу «седловидного носа».
- *Вовлечение в патологический воспалительный процесс ларинготрахеобронхиальных хрящей* (то есть верхних отделов респираторного тракта) является одним из наиболее серьезных, а иногда и опасных клинических проявлений: отмечаются «лающий» кашель, свистящее дыхание, одышка. Может наступить локальное или даже генерализованное сужение трахеи в связи с воспалением ее хрящей. Вовлечение в патологический процесс бронхиальных хрящей может сопровождаться коллапсом мелких бронхов и тяжелой дыхательной недостаточностью, возможно развитие пневмонии. В целом, поражение хрящей респираторного тракта может оказаться неотложным состоянием и даже обусловливать необходимость трахеотомии.
- *Поражение глаз* отмечается у 60 % больных, вовлекаться в воспалительный процесс могут все отделы глаза; отмечается болезненность и припухлость верхних и нижних век при их смыкании, веки с трудом «разлипаются», наблюдаются конъюнктивит, эписклерит, увеит, кератит. Снижается острота зрения, возможно двоение в глазах. У некоторых больных поражаются сосуды сетчатки (ретиноваскулит), развиваются окклюзии вен и артерий сетчатки, возможно поражение зрительного нерва. Вовлечение глаз в патологический процесс в наиболее тяжелых случаях может закончиться слепотой.
- *Поражение сердца* при рецидивирующем полихондрите представляет серьезную проблему. Наиболее часто наблюдается недостаточность клапана аорты, которая сопровождается расширением корня аорты. Возможно развитие перикардита, нарушений сердечного ритма, иногда даже жизнеугрожающей атриовентрикулярной блокады, наблюдаются синкопальные состояния. Описаны случаи развития инфаркта миокарда.
- *Развитие васкулита* имеет место у 10–30 % больных, поражаются как сосуды мелкого калибра, так и крупные артерии. В литературе есть описания классической симптоматики аортоартериита (болезни Такаясу) при рецидивирующем полихондрите с аневризмой брюшной аорты.
- *Поражение суставов* можно считать частым проявлением заболевания; наблюдается в 50–70 % случаев и характеризуется неэрозивным, несимметричным олиго- или полиартритом. Проявляется поражение суставов преимущественно артралгиями (иногда сильными), затруднениями при ходьбе. В патологический процесс вовлекаются обычно крупные суставы, реже — мелкие суставы кистей. Яркой припухлости и гиперемии кожи над пораженными суставами и их деформации нет. Описаны поражения реберно-хрящевых, грудинно-ключичных соединений, что проявляется болями соответствующей локализации.
- *Поражение кожи* отмечается у 17–39 % больных и характеризуется эритематозными изменениями, пальпируемой пурпурой, иногда узловатой эритемой, очагами гиперпигментации, у отдельных больных описан панникулит — воспаленные плотноватые образования 5–10 см в диаметре в подкожной клетчатке.
- *Поражение центральной нервной системы* наблюдается редко, обусловлено васкулитом и может проявляться клиникой менингоэнцефалита, поражением черепно-мозговых нервов.
- *Поражение почек* наблюдается у 20–22 %, клинически проявляется микрогематурией и протеинурией; речь идет о развитии у больных рецидивирующим полихондритом иммунокомплексного гломерулонефрита; в биоптатах почек обнаруживаются явления сегментарного некротизирующего гломерулонефрита, интерстициальная лимфоцитарная инфильтрация, интерстициальный фиброз.

Лабораторные данные

Данные лабораторных исследований неспецифичны:

- *общий анализ крови:* нормохромная нормоцитарная анемия (обычно она ассоциируется с плохим прогнозом); умеренный или небольшой лейкоцитоз; увеличение СОЭ, тромбоцитоз;
- *биохимический анализ крови:* в сыворотке крови определяются высокие уровни С-реактивного протеина, α_2- и γ-глобулинов, при поражении почек — повышение уровня креатинина;
- *иммунологический анализ крови:* определяются (не всегда) ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела в невысоких титрах.

https://t.me/medkniga

Таблица 81.1. Диагностические критерии рецидивирующего полихондрита McAdam и соавт. (1976)

Критерии рецидивирующего полихондрита
1. Рецидивирующий хондрит обеих ушных раковин
2. Неэрозивный воспалительный полиартрит
3. Хондрит хрящей носа
4. Воспаление тканей глазного яблока, в том числе конъюнктивит, кератит, склерит (эписклерит) и/или увеит
5. Хондрит респираторного тракта с поражением хрящей гортани и трахеи
6. Поражение улитки и/или вестибулярного аппарата, проявляющееся нейросенсорной тугоухостью, шумом в ушах и/или головокружением
Диагностическое правило: диагноз рецидивирующего полихондрита ставится при наличии трех или более диагностических критериев
Биопсия хряща (и соответствующая картина воспаления хряща) применяется только при сомнительных диагностических критериях

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование (рентгенография) органов грудной клетки в переднезадней проекции может выявить трахеальный стеноз.

Кроме того, при рентгенографии пораженных хрящей грудной клетки, ушных раковин хорошо видна кальцификация хряща.

Спиральная *компьютерная томография* — неинвазивный метод исследования, широко применяемый в последние годы для диагностики рецидивирующего полихондрита, выявляет утолщение стенки трахеи и бронхов, стенозы и кальцификацию.

Патогномоничным признаком рецидивирующего полихондрита при спиральной компьютерной томографии считают равномерное утолщение передней и боковой стенок и слабую выраженность задней стенки трахеи.

Магнитно-резонансная томография также используется как дополнительный метод рецидивирующего полихондрита, хорошо выявляет отек, фиброз, воспаление бронхов. Контрастная МРТ с использованием гадолиниевого контраста позволяет оценить изменения в пораженных хрящах. МРТ используется также для мониторинга эффективности лечения.

Переднезадняя и боковая *контрастная фаринготрахеограмма* — может быть полезна для диагностики сужения или отечности трахеи.

Радиоизотопная сцинтиграфия может оказать помощь в определении места для выполнения биопсии при сомнительном диагнозе полихондрита и несоответствии его диагностическим критериям.

Сцинтиграфия с использованием радиоактивного галлия показывает увеличенное накопление изотопа в пораженных участках.

Данные морфологического исследования биоптатов хряща. В биоптатах хрящей больных с рецидивирующим полихондритом определяются хондролизис, воспаление хряща и перихондрит. Хрящ теряет свою базофилию, возможно, в связи с выходом протеогликанов сульфатированных из матрикса, уменьшается количество хондроцитов и может наблюдаться их пикноз. Ранние стадии рецидивирующего полихондрита характеризуются смешанным воспалительным инфильтратом в перихондрии, состоящим из лимфоцитов, нейтрофилов и плазматических клеток. Матрикс хряща в конечном итоге разрушается и замещается соединительной тканью.

При клинических проявлениях васкулита в более поздних стадиях болезни определяется лейкоцитокластическое или гранулематозное повреждение сосудов.

Диагностические критерии рецидивирующего полихондрита

Наиболее известными являются диагностические критерии, предложенные McAdam и соавт. в 1976 г. (**табл. 81.1**) и Michet и соавт. в 1986 г. (**табл. 81.2**).

Лечебная программа

Не опубликованы контролируемые исследования по лечению рецидивирующего полихондрита. В настоящее время выбор метода лечения определяется способностью лекарственного препарата уменьшать симптоматику заболевания и предупреждать разрушение хрящей.

Лечебная программа включает следующие направления:

1. Лечение глюкокортикостероидными препаратами.
2. Лечение негормональными иммунодепрессантами (цитостатиками).
3. Лечение дапсоном.
4. Лечение биологическими агентами.
5. Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.
6. Хирургические вмешательства.

Таблица 81.2. Диагностические критерии рецидивирующего полихондрита Miche и соавт. (1986)

Диагностические критерии
Большие критерии
1. Хондрит ушных раковин
2. Хондрит хрящей носа
3. Ларинготрахеальный хондрит
Малые критерии
1. Глазные симптомы:
• конъюнктивит
• эписклерит
• склерит
• увеит
2. Потеря волос
3. Головокружения — вестибулярный синдром
4. Серонегативный полиартрит
Диагностическое правило: для постановки диагноза рецидивирующего полихондрита необходимо наличие двух больших критериев или одного большого и двух малых критериев

Лечение глюкокортикоидными препаратами

В настоящее время глюкокортикоидные препараты являются наиболее часто применяемым видом лечения рецидивирующего полихондрита. Они обладают мощным противовоспалительным и иммунодепрессантным действием, ингибируют синтез противовоспалительных цитокинов. По сути, преднизолон является препаратом выбора для лечения рецидивирующего полихондрита и применяется как для купирования его обострений, так и для длительной поддерживающей терапии. В периоде активного течения рецидивирующего полихондрита преднизолон применяют в начальной дозе 20–60 мг/сут до достижения ремиссии, затем постепенно снижают до поддерживающей дозы, которая весьма индивидуальна — от 5 до 15 мг/сут. При очень тяжелом обострении заболевания с выраженным поражением трахеи, бронхов, глаз могут понадобиться более высокие дозы преднизолона и даже пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг метилпреднизолона или солумедрола внутривенно капельно 1 раз в день в течение 3 дней). Во время лечения преднизолоном следует проводить тщательный мониторинг возможных побочных эффектов, особенно при длительной терапии (см. о побочных эффектах в главе «Лечение ревматоидного артрита»).

Длительность приема поддерживающих доз преднизолона окончательно не определена, как правило, речь идет о многомесячной терапии. Пока отсутствуют данные, которые были бы получены с позиций доказательной медицины, о влиянии глюкокортикостероидов на прогрессирование и предотвращение рецидивов полихондрита.

Лечение негормональными иммунодепрессантами (цитостатическими средствами)

Цитостатические препараты способны подавлять аутоиммунные реакции и, кроме того, обладают непосредственным противовоспалительным действием. Как правило, цитостатики назначают при отсутствии признаков улучшения при лечении глюкокортикоидами или невозможности снизить дозу глюкокортикостероидов до безопасной поддерживающей дозы. Обычно используют метотрексат, циклофосфамид, азатиоприн, хлорамбуцил. Обычно эти препараты добавляют к преднизолону.

Метотрексат — при рецидивирующем полихондрите применяется в дозе 7,5 мг в неделю (например, по 2,5 мг утром и вечером в понедельник и 2,5 мг утром во вторник). При отсутствии эффекта от лечения метотрексатом в указанной дозе возможно постепенное повышение дозы до 22,5 мг в неделю при индивидуальной переносимости.

Побочные эффекты лечения метотрексатом — см. с. 1069.

Циклофосфамид обычно применяется внутрь в дозе 1–1,5 мг/кг массы тела до подавления клинических признаков болезни, после чего назначается поддерживающая доза — 25–50 мг/сутки. При наличии тяжелых клинических проявлений рецидивирующего полихондрита, высокой активности воспалительного процесса и отсутствии эффекта от проводимой терапии проводят комбинированную пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом: метилпреднизолон или солумедрол 1000 мг + циклофосфамид 1000 мг + 250 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно в течение 30–40 мин. в первый день, солумедрол 1000 мг + 250 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно в течение 30–40 минут второй и третий день.

Побочные эффекты лечения циклофосфамидом — см. в главе «Лечение системных васкулитов».

Азатиоприн (имуран) в дозе 150 мг в сутки или хлорамбуцил в дозе 4–6 мг в сутки чаще всего применяются в качестве поддерживающей те-

рапии после достижения клинического эффекта под влиянием лечения циклофосфамидом. Такая замена поддерживающей дозы циклофосфамида приемом азатиоприна или хлорамбуцила рекомендуется иногда в связи с меньшей токсичностью этих препаратов.

Побочные эффекты азатиоприна и хлорамбуцила см. в главе «Лечение системных васкулитов».

Лечение дапсоном

Дапсон — препарат, близкий по строению к сульфаниламидам. Как и сульфаниламиды, он является антагонистом парааминобензойной кислоты, препятствует включению ее в нормальный синтез фолиевой кислоты микробной клетки. Дапсон оказывает бактериостатическое действие в отношении возбудителя лепры, пневмоцисты и некоторых малярийных плазмодиев. Дапсон выпускается в таблетках по 50 и 100 мг и применяется для лечения лепры, пневмоцистной пневмонии, герпетиформного дерматита и для профилактики малярии.

Установлено также, что дапсон подавляет лизосомальную активность полиморфноклеточных лейкоцитов.

Применяется дапсон у тех больных рецидивирующим полихондритом, у которых лечение преднизолоном оказывается неэффективным.

Дапсон назначают в суточной дозе 25–200 мг. Возможные побочные эффекты: диспепсические явления, головная боль, слабость, кожные сыпи, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, холестатический гепатит.

Лечение биологическими агентами

Биологические агенты (биологические препараты) — лекарственные средства, производимые с использованием биотехнологий и осуществляющие целенаправленное блокирование ключевых моментов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам, а также к другим биологически активным молекулам.

Подробно о биологических препаратах см. главу «Лечение ревматоидного артрита».

Имеются сообщения о применении в лечении рецидивирующего полихондрита следующих биологических препаратов.

Инфликсимаб (ремикейд) — химерное (человеческое и мышиное) моноклональное антитело к фактору некроза опухоли-α. Препарат блокирует действие фактора некроза опухоли-α и тем самым ингибирует иммунное воспаление, подавляет активность воспаления в пораженной хрящевой ткани. Инфликсимаб вводится внутривенно капельно в дозе 3–5 мг/кг массы тела со скоростью не более 2 мл/мин. Продолжительность инфузии около 2 часов. Через 2 недели и через 6 недель после первого введения снова производятся внутривенные капельные вливания в той же дозе, в последующем при необходимости лечение инфликсимабом проводится каждые 8 недель в дозе 3 мг/кг массы тела. Saadoun и соавт. (2003) наблюдали существенный клинический эффект после восьмого введения инфликсимаба.

Возможны побочные эффекты (см. с. 1108).

Этанерцепт (энбрел) — димерный рекомбинантный растворимый рецептор к фактору некроза опухоли-α, соединенный с Fc-фрагментом иммуноглобулина IgG1. Препарат блокирует эффекты фактора некроза опухоли-α.

Этанерцепт вводится подкожно по 25 мг 2 раза в неделю или по 50 мг 1 раз в неделю.

Длительность лечения этанерцептом не определена. Carter J. (2005) показал, что включение в схему лечения этанерцепта позволило прекратить прием преднизолона без развития обострений.

Возможные побочные эффекты этанерцепта см. с. 1114.

Адалимумаб (хумира) — препарат, представляющий собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли, блокирует его биологические эффекты, способствует подавлению воспалительного процесса в хрящах при рецидивирующем полихондрите.

Адалимумаб вводится подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели.

Возможные побочные эффекты см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Ритуксимаб (мабтера) представляет собой химерные моноклональные антитела мыши и человека против антигена CD-20 В-лимфоцитов.

Ритуксимаб вводится внутривенно капельно по 1000 мг в 1 и 15 день лечения. Суммарная доза препарата на курс лечения составляет 2000 мг. Лечение проводится в комбинации с приемом метотрексата.

Подробно о механизме действия ритуксимаба (мабтеры) и возможных побочных эффектах см. с. 1121, 1108.

Следует еще раз подчеркнуть, что препараты биологической терапии назначаются при отсутствии эффекта от лечения гормональными (глюкокортикостероиды) и негормональными (цитостатики) иммунодепрессантами. Окончательно роль биологических препаратов в лечении рецидивирующего полихондрита пока не определена. Необходимо изучение эффективности лечения

https://t.me/medknigi

этими препаратами при рецидивирующем полихондрите с позиций доказательной медицины.

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

НПВП применяются преимущественно для лечения (купирования) болевого суставного синдрома и болей в области пораженных хрящей. Их применение рассматривается как симптоматическая терапия. Предпочтение следует отдавать препаратам, способным селективно блокировать ЦОГ-2, обладающую провоспалительным эффектом:

- *нимесулид* — применяется обычно по 100 мг 2 раза в день;
- *мелоксикам* — применяется по 7,5—15 мг 1 раз в день;
- *целекоксиб* (целебрекс) — по 200 мг 1—2 раза в день.

О возможных побочных эффектах НПВП см. с. 1045.

Хирургические вмешательства

Хирургические вмешательства при рецидивирующем полихондрите производятся при развитии осложнений со стороны дыхательной системы и сердца.

При развитии стеноза дыхательных путей может понадобиться трахеостомия. В некоторых случаях при стенозе трахеи или трахеомаляции выполняется резекция пораженных участков, иногда устанавливают стенты в бронхах для предупреждения динамического спадения дыхательных путей. При развитии аортальной недостаточности производится протезирование клапана аорты, а при формировании аневризмы аорты — ее протезирование (West S., 1997).

Не рекомендуется выполнение пластических операций по поводу седловидной деформации носа, так как разрушение хрящей носа с последующей деформацией может, к сожалению, продолжаться после операции.

Прогноз

West S. (1997) приводит данные клиники Мейо, согласно которым 5-летняя выживаемость больных рецидивирующим полихондритом составляет около 74 %, но при развитии системного васкулита прогноз ухудшается.

Основными причинами смерти больных являются инфекционно-воспалительные процессы, развитию которых способствуют глюкокортикоидная терапия и респираторные поражения, системный васкулит, злокачественные новообразования (независимо от рецидивирующего полихондрита).

Неблагоприятными прогностическими факторами являются (N. Compton, 2009):

- седловидная деформация носа (особенно рано возникающая);
- сопутствующий системный васкулит;
- ларинготрахеобронхиальные стриктуры;
- артрит;
- развитие анемии.

Особенно неблагоприятен прогноз при развитии указанных осложнений в возрасте моложе 51 года. В возрасте старше 51 года указанные факторы имеют менее плохое прогностическое значение, за исключением анемии. Вовлечение почек всегда имеет плохой прогноз во всех возрастных группах.

https://t.me/medknigi

82 Лечение системной красной волчанки

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии с генетической предрасположенностью, характеризующееся гиперпродукцией многочисленных органоспецифических аутоантител к различным структурам ядра клеток и иммунных комплексов, развитием иммуновоспалительного процесса в различных органах и тканях с формированием в последующем полиорганной недостаточности.

Заболевание является весьма распространенным. Я. А. Сигидин и соавт. (2004) указывают, что системной красной волчанкой ежегодно заболевает 1 человек из 400—2000, а Н. Г. Клюквина (2008) приводит данные, что заболеваемость системной красной волчанкой колеблется от 4 до 250 случаев на 100 000 населения. Женщины болеют значительно чаще по сравнению с мужчинами (соотношение женщин, больных СКВ, к мужчинам составляет 8 : 1—10 : 1). Более 70 % людей заболевают в возрасте 14—40 лет, а пик заболеваемости приходится на 14—20 лет.

Диагностические критерии СКВ

Приступая к лечению системной красной волчанки, следует быть точно уверенным в диагнозе этого заболевания.

В **табл. 82.1** представлены диагностические критерии системной красной волчанки Американской коллегии ревматологов (1997)

В диагностических критериях 1997 г. не упоминается об определении волчаночных клеток в отличие от диагностических критериев 1982 г.

В диагностических критериях системной красной волчанки Американской коллегии ревматологов 1997 г. рекомендуется в 10-м критерии «Иммунологические нарушения» определять один из следующих показателей: антитела к нативной ДНК, наличие антител к Sm-ядерному антигену, антифосфолипидные антитела (увеличение уровня IgG или IgM антикардиолипиновых антител, или положительный тест на волчаночный антикоагулянт, или ложноположительная реакция Вассермана в течение 6 месяцев при отсутствии сифилиса).

В иммунологической диагностике системной красной волчанки наибольшее значение имеет **определение антител к ДНК**, которые подразделяются на 2 основных типа: антитела, реагирующие с двуспиральной (нативной) ДНК, и антитела, реагирующие с односпиральной (денатурированной) ДНК. Антитела к ДНК являются серологическими маркерами СКВ, причем более специфичны антитела к двуспиральной (нативной) ДНК.

В настоящее время основными *методами определения антител к двуспиральной ДНК* являются:

- иммуноферментный анализ (ИФА);
- непрямая иммунофлюоресценция (НИФ) с использованием в качестве субстрата Cruthidia luciliae;
- радиоиммунный анализ (РИА, тест Farr).

Первичным скрининговым методом определения антител к двуспиральной ДНК является иммуноферментный анализ, он выявляет IgG- и IgM-антитела к двуспиральной ДНК, наибольшую клиническую значимость имеют IgG-антитела к нативной ДНК.

При выявлении антител к двуспиральной ДНК методом **ИФА** рекомендуется провести исследование с помощью подтверждающих тестов **НИФ** и **РИА**.

Нормальный уровень антител к двуспиральной ДНК при определении ИФА составляет < 10—20 МЕ/мл; с помощью метода НИФ — < 1 : 10; с помощью метода Farra < 7 МЕ/мл.

Стандартными методами **определения антител к Sm-антигену** являются иммуноферментный анализ (ИФА), двойная иммунодиффузия, контриммуноэлектрофорез, иммуноблоттинг. Иммуноферментный анализ имеет наиболее высокую чувствительность и рекомендуется для скрининга АНФ-положительных сывороток на антитела к Sm-антигену. Подтверждающими тестами при исследовании антител к Sm-антигену являются: метод двойной иммунодиффузии, иммуноблоттинг, контриммуноэлектрофорез.

Нормальный уровень антител к Sm-антигену при определении методом ИФА составляет < 25 ЕД/мл.

Антитела к двуспиральной ДНК и Sm-антигену являются высокоспецифичными серологическими маркерами системной красной волчанки.

Часто производят также определение антинуклеарных антител (антинуклеарного фактора). Антинуклеарные антитела — это гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с различными компонентами ядра. Стандартным скрининговым

https://t.me/medknigi

Таблица 82.1. Критерии Американской коллегии ревматологов для диагностики СКВ (1997)

1. Скуловая сыпь	Фиксированная эритема (плоская или возвышающаяся над поверхностью кожи) на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению на носогубные складки
2. Дискоидная сыпь	Возвышающиеся эритематозные очаги с плотно прилежащими кератозными чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы
3. Фотосенсибилизация	Кожная сыпь как результат необычной реакции на солнечные лучи. Констатируется пациентом (анамнестически) или врачом
4. Язвы слизистой рта и/или носоглотки	Изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные
5. Артрит	Неэрозивные артриты не менее двух периферических суставов, проявляющиеся болезненностью при пальпации, припуханием периартикулярных мягких тканей, выпотом
6. Серозиты	Одно из следующих: Плеврит (плевральные боли или шум трения плевры, или наличие плеврального выпота, или утолщение плевральных листков) Перикардит (подтвержденный с помощью ЭхоКГ или выслушиванием шума трения перикарда)
7. Поражение почек	Одно из следующих: Персистирующая протеинурия >0,5 г/сутки или Клеточные цилиндры (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, тубулярные или смешанные)
8. Неврологические нарушения	Одно из следующих (при отсутствии приема лекарственных препаратов или таких метаболических расстройств, как уремия, кетоацидоз или электролитные нарушения): Судорожные припадки Психоз
9. Гематологические нарушения	Одно из следующих (при отсутствии приема лекарственных препаратов, способных вызвать эти нарушения): Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом Лейкопения $<4\times10^9$/л (зарегистрированная 2 и более раз) Лимфопения – уровень лимфоцитов менее $1,5\times10^9$/л, выявляемый не менее двух раз Тромбоцитопения – уровень тромбоцитов менее 100×10^9/л
10. Иммунологические нарушения	Одно из следующих: Антитела к нативной ДНК в патологическом титре Наличие антител к Sm-ядерному антигену Положительный тест на антифосфолипидные антитела (увеличение уровня IgG или IgM антикардиолипиновых антител, или положительный тест на волчаночный антикоагулянт при использовании стандартных методов, или ЛПРВ в течение, как минимум, 6 месяцев при подтвержденном отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста флюоресцентной абсорбции трепонемных антител)
11. Антинуклеарные антитела	Повышение титра антинуклеарных антител, выявляемых посредством иммунофлюоресценции или другими адекватными методиками (при отсутствии приема лекарственных препаратов, вызывающих волчаночноподобный синдром)

Диагноз СКВ достоверен при наличии 4 или более из 11 критериев.

Примечания:

- ЛПРВ – ложноположительная реакция Вассермана;
- Sm-ядерный антиген – Sm (Smith)-антиген состоит из 5 малых ядерных РНК (U1, U2, U4, U5, U6), связанных с 11 и более полипептидами (70 кД, A, B/B', C/C', D, E, F, G). При СКВ антитела к Sm реагируют с B/B' и D-полипептидами, общими для U1, U2, U4/U6 малых ядерных РНК, участвующих в сплайсинге пре-мРНК.

https://t.me/medknigi

методом определения антинуклеарных антител является непрямая иммунофлюоресценция с использованием в качестве субстрата криостатных срезов мышиной или крысиной печени или почки, или клеток линии НЕр-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека). При определении антинуклеарных антител методом непрямой иммунофлюоресценции важно определить не только титр антител в сыворотке, но и тип свечения антител, в частности, гомогенное свечение характерно для СКВ, лекарственной волчанки.

Нормальные титры антинуклеарных антител в сыворотке крови < 1 : 40 с использованием криостатных срезов печени или почек лабораторных животных или < 1 : 160 при исследовании НЕр-2 клеток. Определение антинуклеарного фактора (антинуклеарных антител) является скрининговым методом диагностики СКВ и других системных заболеваний соединительной ткани.

Реже определяют антинуклеарные антитела к экстрагируемым ядерным SS-A/Ro(Robert)- и SS-B/La(Lane)-антигенам.

Считаем необходимым привести классификацию СКВ В. А. Насоновой (1972) и предложенные ею степени активности СКВ, что важно учитывать при лечении этого заболевания (**табл. 82.2**).

Таблица 82.2. Классификация системной красной волчанки (В.А.Насонова, 1972)

Характер течения по началу болезни и дальнейшему прогрессированию

Острое

Подострое

Хроническое:
- рецидивирующий полиартрит или серозит
- синдром дискоидной волчанки
- синдром Рейно
- синдром Верльгофа
- эпилептиформный синдром

Активность

Активная фаза
- высокая (III степень),
- умеренная (II степень),
- минимальная (I степень)

Неактивная фаза (ремиссия)

Клинико-морфологическая характеристика поражений[1]

Кожи
- «Бабочка»
- Экссудативная эритема
- Дискоидная волчанка
- Капилляриты
- Пурпура и др.

Суставов
- Артралгии
- Полиартрит (острый, подострый, хронический)

Серозных оболочек
- Полисерозит (плеврит, перикардит, перивисцерит) выпотной, сухой, адгезивный

Сердца[2]
- Миокардит (очаговый, диффузный)
- Эндокардит
- Недостаточность митрального клапана
- Кардиосклероз
- Дистрофия миокарда

Легких[2]
- Пневмонит (острый, хронический)
- Пневмосклероз

Почек[2]
- Диффузный гломерулонефрит нефротического или смешанного типа
- Очаговый нефрит
- Хронический нефрит

Нервной системы
- Менинго-энцефало-полирадикулоневрит
- Энцефалоневрит (вялотекущий)
- Полиневрит

[1] В диагнозе в первую очередь отразить преобладающую органную патологию.

[2] Отметить степень функциональной недостаточности.

Варианты течения системной красной волчанки

При *остром течении* — начало заболевания внезапное, температура тела высокая, характерны острый полиартрит, резкие боли в суставах, выраженные кожные изменения, быстрое развитие мультиорганных проявлений, тяжелые полисерозиты, поражение почек, нервной системы, трофические нарушения, похудание, резкое увеличение СОЭ, панцитопения, большое количество волчаночных клеток в крови, высокая иммунологическая активность, в том числе большое количество антител к двуспиральной ДНК и ядерному антигену Sm в крови. Продолжительность заболевания без лечения не более 1–2 лет. Часто носительство HLA A11, B7, B35, DR3.

Подострое течение — характеризуется постепенным развитием, начиная с конституциональных симптомов (нарастающей общей слабости, снижения аппетита), суставного синдрома, нормальной или субфебрильной температуры тела, кожных изменений. Активность процесса в течение значительного времени минимальная, ремиссии продолжительны (до полугода). Постепенно процесс генерализуется, полиорганная симптоматика развивается в течение 2–3 лет, нередко в эти сроки появляется хроническая почечная недостаточность. Характерно носительство HLA A11, B7, B35, DR3.

Хроническое течение — проявляется моно- или малосиндромностью в течение многих лет, длительно превалируют один или несколько симптомов (дискоидные высыпания на коже, синдром Рейно,

Таблица 82.3. Клинико-лабораторная характеристика степеней активности СКВ (В.А.Насонова, 1972)

Показатель	Степень активности		
	III	II	I
Температура тела	38°С и более	Менее 38°С	Нормальная
Похудание	Выраженное	Умеренное	-
Нарушение трофики	Выраженное	Умеренное	-
Поражение кожи	«Бабочка» и эритема волчаночного типа	Экссудативная эритема	Дискоидные очаги
Полиартрит	Острый, подострый	Подострый	Деформирующий, артралгии
Перикардит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Миокардит	Диффузный	Очаговый	Кардиосклероз, дистрофия миокарда
Эндокардит	Поражение многих клапанов	Поражение одного (обычно митрального) клапана	Недостаточность митрального клапана
Плеврит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Пневмонит	Острый (васкулит)	Хронический (межуточный)	Пневмофиброз
Нефрит	Нефротический синдром	Нефротический или мочевой синдром	Хронический гломерулонефрит
Нервная система	Острый энцефалорадикулоневрит	Энцефалоневрит	Полиневрит
Кризы (гемолитические, нефротические, надпочечниковые и др.)	+	–	–
Гемоглобин, г/л	Менее 100	100-110	120 и более
СОЭ, мм/ч	45 и более	30-40	16-20
Фибриноген, г/л	6 и более	5	5
Альбумины, %	30-35	40-45	48-60
Глобулины, %			
α_2-	13-17	11-12	10-11
γ-	30-40	24-25	20-23
LE-клетки	5:1000 лейкоцитов и более	(1-2):1000 лейкоцитов	Единичные или отсутствуют
Антинуклеарный фактор	1:128 и выше	1:64	1:32
Тип свечения	Краевой	Гомогенный и краевой	Гомогенный
Антитела к нДНК (титры)	Высокие	Средние	Низкие

артрит, судорожный синдром, гематологические нарушения, синдром Шегрена). Общее состояние долго остается удовлетворительным. Процесс прогрессирует медленно, полиорганные поражения появляются на 5–10 году заболевания. Часто наблюдается сочетание системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома. Характерно носительство антигенов B35, DR3, B8, DR2.

В **табл. 82.3** представлены клинико-лабораторные степени активности СКВ по В. А. Насоновой (1972) — наиболее удобные и доступные для практического врача.

В последние годы за рубежом получила распространение оценка активности СКВ по шкале ECLAM (**табл. 82.4**).

Лечебная программа

Основными *целями лечения* больных системной красной волчанкой являются:

- достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания;
- предотвращение или купирование уже развившегося поражения жизненно важных органов

https://t.me/medknigi

Таблица 82.4. Оценка активности системной красной волчанки по шкале ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) (Vitali C. и соавт., 1992)

Симптомы (характеристика, подсчет в баллах)

1 **Общие проявления** (любые из следующих +0,5 балла)
Лихорадка (утренняя температура выше 37,5°C, не связанная с инфекцией)
Усталость (субъективное ощущение повышенной усталости)

2. Суставные проявления (любые из следующих +0,5 балла)
Артриты (неэрозивный артрит с поражением двух и более периферических суставов – запястья, дистальные или проксимальные межфаланговые суставы, пястно-фаланговые суставы)
Артралгии (локализованная боль без объективных симптомов воспаления двух и более периферических суставов)

3а. **Активные кожно-слизистые проявления** (любые из следующих +0,5 балла)
Эритематозная сыпь в скуловой области (фиксированная эритема – плоская или возвышающаяся в скуловой области с тенденцией к распространению на носогубную область)
Генерализованная сыпь (пятнисто-папулезная сыпь, не связанная с приемом лекарств, может быть на любом участке тела, не зависит от пребывания на солнце)
Дискоидная сыпь (эритематозная или депигментированная возвышающаяся бляшка с приросшей кератической чешуйкой или фолликулярной пробкой)
Кожный васкулит (включая дигитальные язвы, пурпуру, крапивницу, буллезные высыпания)
Язвы ротовой полости (язвы во рту или носоглотке, обычно безболезненные, обнаруживаемые врачом)

3б **Развитие кожно-слизистых проявлений** (+1 балл, если вышеназванные признаки появляются вновь; если ухудшение признаков после последнего наблюдения – +1 балл)

4. **Миозит** (+2 балла, если подтвержден повышением уровня КФК и/или ЭМГ, или гистологией)

5. Перикардит (+1 балл, если перикардит подтвержден с помощью ЭКГ или ЭхоКГ, либо выслушивается шум трения перикарда при аускультации)

6. **Кишечные проявления** (любые из следующих +2 балла)
Васкулит кишечника (очевидность острого васкулита кишечника)
Асептический перитонит (выпот в брюшной полости при отсутствии инфекции)

7. **Легочные проявления** (любые из следующих +1 балл)
Плеврит (адгезивный или экссудативный, подтвержденный аускультативно или рентгенологически)
Пневмонит (единичные или множественные затемнения на рентгенограммах, отражающие активность заболевания и не связанные с инфекцией)
Прогрессирующая одышка

8. **Психоневрологические проявления** (любые из следующих +2 балла)
Головная боль/мигрень (недавно развившаяся, стойкая или персистирующая, малочувствительная к анальгетикам, но чувствительная к кортикостероидам)
Эпиприступы (малые или большие припадки и хореокинетический синдром, не являющиеся следствием побочного действия лекарств и метаболических нарушений)
Инсульт
Энцефалопатия (снижение памяти, ориентации, восприятия, способности счета)
Психозы (не являющиеся следствием побочного действия лекарств)

9а. **Почечные проявления** (любые из следующих +0,5 балла)
Протеинурия (более 0,5 г/сут)
Мочевой осадок (эритроцитурия, цилиндрурия)
Гематурия (макроскопическая или микроскопическая)
Повышение уровня креатинина или снижение клиренса креатинина

9б. **Развитие почечных проявлений** (+2 балла, если любой из вышеперечисленных признаков поражения почек выявляют вновь или наблюдают ухудшение по сравнению с последним наблюдением)

10. **Гематологические признаки** (любые из следующих +1 балл)
Негемолитическая анемия (Кумбс-негативная гипохромная или нормохромная анемия без ретикулоцитоза)
Лейкопения (менее 3500, или лимфопения менее 1500 в мкл)
Тромбоцитопения (менее 100 тыс. в 1 мкл)
СОЭ >25 мм/ч при отсутствии других причин

11а. **Гипокомплементемия** (любые из следующих +1 балл)
С3 (радиальная диффузия или нефелометрия)
СН50 (стандартный гемолитический метод)

11б. **Развивающаяся гипокомплементемия** (+1 балл при значительном снижении уровня комплемента (С4) по сравнению с последним наблюдением)

Финальный счет ______________________
Если миозит, психоневрологические и почечные симптомы – единственные проявления среди пунктов 1-10, следует добавить 2 балла. Если финальный счет не целое число, округлить до меньшего числа при значении <6 и до большего числа при значении >6, если финальный счет >10, округлить до 10

Значение полученного финального счета:
0-5 баллов – минимальная степень активности
6-9 баллов – средняя степень активности
10 и более баллов – высокая степень активности

https://t.me/medknigi

и систем, в первую очередь почек, центральной нервной системы, сердца;
- улучшение качества и увеличение продолжительности жизни.

Лечение больных системной красной волчанкой проводится с учетом выраженности и степени тяжести клинических проявлений, степени активности заболевания и практически пожизненно.

Основные *показания к госпитализации*:
- выраженное обострение заболевания и, возможно, необходимость интенсивной и экстракорпоральной терапии;
- появление выраженной лихорадки, особенно когда она неясного генеза и не удается связать ее генез с обострением системной красной волчанки (инфекционные осложнения часто являются причиной смерти больных);
- наличие выраженной симптоматики поражения центральной нервной системы (при этом с дифференциально-диагностической целью может понадобиться компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга);
- синдром выраженной панцитопении;
- вторичный катастрофический антифосфолипидный синдром;
- активный волчаночный гломерулонефрит и быстро прогрессирующая почечная недостаточность;
- поражение легких (острый пневмонит) с выраженной дыхательной недостаточностью, легочное кровотечение.

Лечебная программа при системной красной волчанке включает следующие основные направления:
1. Общие мероприятия и режим.
2. Лечебное питание.
3. Лечение гормональными иммунодепрессантами (глюкокортикостероидными препаратами).
4. Лечение негормональными иммунодепрессантами (цитостатическими препаратами).
5. Лечение иммуноглобулинами, вводимыми внутривенно.
6. Лечение ритуксимабом.
7. Лечение аминохинолиновыми соединениями.
8. Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.
9. Интенсивная терапия, экстракорпоральные методы лечения, синхронная терапия.
10. Дифференцированная терапия системной красной волчанки.

Общие мероприятия и режим

Выполнение этого раздела лечебной программы является важным, так как в определенной мере позволит в ряде случаев предупредить обострение заболевания. Необходимо создать благоприятную психоэмоциональную обстановку, избегать конфликтных стрессовых ситуаций.

Больные должны быть информированы о необходимости избегать пребывания на солнце, следует использовать солнцезащитные кремы.

В периоде обострения заболевания и особенно при лечении цитостатическими препаратами следует соблюдать эффективную контрацепцию, но без использования пероральных контрацептивов, особенно с высоким содержание эстрогенов (они могут способствовать обострению системной красной волчанки и вторичного антифосфолипидного синдрома).

С большой осторожностью следует относиться к введению вакцин и сывороток (они могут вызвать обострение заболевания).

Категорически следует прекратить курение.

Режим пациентов с системной красной волчанкой зависит от характера течения, степени активности заболевания, выраженности системных проявлений. Лечение в фазе обострения проводится в стационаре (показания к госпитализации указаны выше). При тяжелом течении (особенно при развитии диффузного миокардита, эндокардита, люпус-нефрита) и высокой активности необходимо соблюдение постельного режима (при диффузном миокардите — строгий постельный режим до улучшения состояния, показателей гемодинамики и ликвидации недостаточности кровообращения).

При хроническом течении системной красной волчанки и минимальной активности процесса лечение проводится амбулаторно.

Очень важен режим физической активности, разумеется, с учетом общего состояния пациента, его физических возможностей. Активный режим (в первую очередь ходьба, утренняя гимнастика) очень важен в плане профилактики развития атеросклероза и остеопороза.

Лечебное питание

Лечебное питание должно быть сбалансированным, полноценным, нормокалорийным (при нормальной массе тела) и с ограничением количества калорий при избыточной массе тела. В рационе должно быть нормальное содержание витамина С, витаминов группы В. Необходимо предусмотреть ежедневное употребление молочных продуктов (творог, сыр) с целью профилактики развития остеопороза на фоне лечения глюкокортикостероидами, а также продуктов, богатых витамином D (подробно см. главу «Лечение остеопороза»).

https://t.me/medknigi

С целью профилактики атеросклероза необходимо ограничивать содержание жиров и холестерина в диете, прекратить курение, быть активным. При развитии недостаточности кровообращения, патологии почек ограничить потребление поваренной соли, жидкости.

Целесообразно частое включение в рацион рыбы, особенно океанической и морской, содержащей много омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, которые обладают противовоспалительным и даже иммуномодулирующим эффектами. Ежесуточное потребление омега-3-полиненасыщенных жирных кислот должно составлять не менее 1000 мг. Можно дополнительно применять биологически активные добавки или лекарственные средства, содержащие омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омакор и др.).

Лечение гормональными иммунодепрессантами (глюкокортикостероидными препаратами)

Глюкокортикостероиды остаются препаратами первого ряда в лечении системной красной волчанки, особенно при остром и подостром течении заболевания с тяжелыми висцеральными проявлениями. Обусловлено это уникальной способностью глюкокортикоидов подавлять воспалительный процесс и ингибировать аутоиммунные реакции.

Механизм действия глюкокортикостероидов при СКВ

Глюкокортикоиды в клетках-мишенях прежде всего оказывают влияние на транскрипцию генов. Вначале глюкокортикостероид взаимодействует со специфическими внутриклеточными глюкокортикостероидными рецепторами. После взаимодействия с глюкокортикоидом рецептор активируется, освобождается от связи с другими белками и приобретает возможность образовывать димер. Вместе с глюкокортикостероидом рецептор проходит в ядро клетки-мишени и взаимодействует с определенным участком ДНК — глюкокортикоидотвечающим элементом промоторного фрагмента стероид-отвечающего гена. В свою очередь это вызывает активацию или ингибирование транскрипции тех или других генов, уменьшение или увеличение матричной РНК и, следовательно, уменьшение или увеличение содержания определенных ферментов и регуляторных белков в клетке-мишени и, соответственно, определенные изменения функций клеток.

Наряду с этим активированный глюкокортикоидами глюкокортикоидный рецептор взаимодействует с ядерными факторами — нуклеарным фактором — NFκB и фактором AP-1 (активаторный белок фактора транскрипции), угнетая их. Это очень важный момент в механизме действия глюкокортикостероидов, так как ядерные факторы NFκB и AP-1 являются естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении. Одновременно под влиянием активации глюкокортикостероидных рецепторов глюкокортикоидами активируется ингибитор NF-κB-IκBa.

Указанные геномные эффекты глюкокортикоидов обеспечивают мощное противовоспалительное и иммунодепрессантное действие.

Противовоспалительное действие глюкокортикостероидов реализуется через следующие основные клеточные эффекты.

Эндотелиальные клетки:

- угнетение экспрессии антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости, клеточных молекул адгезии, провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-6 и интерлейкина-1, ЦОГ-2;
- резкое снижение сосудистой проницаемости;
- усиление экспрессии липокортина-1 (он в свою очередь блокирует активность фосфолипазы A_2, что далее ингибирует высвобождение из липидов мембран арахидоновой кислоты и тормозит образование провоспалительных простагландинов, лейкотриенов и других медиаторов воспаления).

Моноциты, макрофаги, нейтрофилы:

- ингибирование воспалительных эффектов нейтрофилов;
- снижение миграции в очаги воспаления;
- усиление синтеза липокортина;
- супрессия ядерного фактора NF-KB и фермента циклооксигеназы-2 (ее роль в развитии воспаления заключается в том, что при ее участии из арахидоновой кислоты синтезируются провоспалительные простагландины);
- подавление синтеза провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-1, интерлейкина-6.

Эозинофилы:

- подавление миграции в зону воспаления.

Фибробласты:

- ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов;
- подавление синтеза металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизина);

https://t.me/medknigi

- угнетение пролиферации.

Иммунодепрессантное действие глюкокортикостероидов обусловлено:

- лимфопенией, торможением миграции стволовых клеток костного мозга и В-лимфоцитов;
- угнетением функциональной активности В- и Т-лимфоцитов;
- подавлением синтеза аутоантител;
- угнетением функции макрофагов;
- ингибированием системы комплемента;
- снижением функции или полной блокадой Fc-рецепторов иммуноглобулинов.

Препараты и методика лечения

Наиболее часто из глюкокортикоидных препаратов для лечения системной красной волчанки применяются преднизолон и метилпреднизолон.

Преднизолон выпускается в таблетках по 5 и 1 мг и в растворе для внутримышечных или внутривенных инъекций в ампулах по 1 мл с содержанием в 1 мл 30 или 25 мг преднизолона.

Метилпреднизолон — выпускается в виде препарата *медрол* (таблетки по 4, 16, 32 мг); *метипред* (таблетки по 4 и 16 мг; порошок метилпреднизолона сукцината 250 мг во флаконе для внутривенных инфузий; суспензия для внутримышечных инъекций метилпреднизолона ацетата в ампулах по 2 мл — 40 мг в ампуле); и *солу-медрол* — порошок для внутривенных инфузий во флаконах с содержанием во флаконе метилпреднизолона сукцината 40, 125, 250 и 500 мг.

Метилпреднизолон более активен по сравнению с преднизолоном (5 мг преднизолона = 4 мг метилпреднизолона), но побочные эффекты при длительном применении (особенно негативное влияние на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны, способность вызывать эрозивно-язвенные изменения) наблюдаются значительно реже у метилпреднизолона.

Глюкокортикостероиды показаны практически всем больным системной красной волчанкой и прежде всего — при остром и подостром течении заболевания с тяжелыми висцеральными проявлениями. *Абсолютным показанием* к лечению глюкокортикостероидами является поражение центральной нервной системы (нейро-люпус) и почек (люпус-нефрит).

Очень редко удается вести больных без глюкокортикостероидной терапии — это больные с низкой активностью воспалительного процесса с суставными и умеренно выраженными кожными проявлениями без значимых висцеральных поражений, поддающиеся лечению лишь аминохинолиновыми соединениями и нестероидными противовоспалительными препаратами (B. Hahn, 1998).

При назначении и лечении глюкокортикостероидами необходимо руководствоваться следующими положениями:

- своевременное назначение глюкокортикостероидов;
- суточные дозы глюкокортикостероидов и методика их применения (пероральная монотерапия или с периодическим применением пульс-терапии, или комбинированная терапия с цитостатическими препаратами) определяются клиническими особенностями течения заболевания, степенью активности аутоиммунного воспалительного процесса, выраженностью висцеральных поражений;
- приступать к снижению доз можно только после получения критериев эффективности проводимой глюкокортикоидной терапии, переходить к поддерживающим дозам постепенно, каждый раз контролируя общее состояние пациента и лабораторную активность заболевания;
- проводить постоянный мониторинг возможных побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии.

Дозы глюкокортикоидов при системной красной волчанке зависят от активности заболевания.

Приводим рекомендации академика РАМН профессора В. А. Насоновой (2007) по дозам глюкокортикоидов при системной красной волчанке (дозы по преднизолону):

- *низкие (небольшие) дозы* (< 10 мг/сут) назначаются при низкой активности (в случае неэффективности НПВП и антималярийных аминохинолиновых соединений;
- *средние дозы* глюкокортикоидов (10—40 мг/сут) рекомендуются при умеренно выраженной активности (обострение артрита, полисерозита, гемолитическая анемия, тромбоцитопения и др.) в течение 3—4 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей;
- *высокие дозы* глюкокортикоидов (1 мг/кг/сут) назначаются при высокой активности системной красной волчанки при тяжелых органных поражениях (список представлен ниже). Длительность применения высоких доз глюкокортикоидов колеблется от 4 до 12 недель в зависимости от выраженности клинического эффекта. Снижение доз производится постепенно под тщательным клинико-лабораторным контролем, поддерживающие дозы 5—10 мг/сут следует принимать длительно, в течение многих лет.

https://t.me/medknigi

Следует отметить, что при тяжелых висцеральных поражениях, особенно тяжелых, быстро прогрессирующих гломерулонефритах приходится применять комбинированную терапию высокими дозами глюкокортикоидов и цитостатиками.

Перечень тяжелых органных проявлений системной красной волчанки, требующих назначения высоких доз глюкокортикоидов (В. А. Насонова, 2007):

- *Сердечно-сосудистые:* коронарный васкулит, эндокардит Либмана-Сакса, миокардит, тампонада сердца, злокачественная артериальная гипертензия.
- *Легочные:* легочная гипертензия, легочные геморрагии, пневмонит, тромбоэмболия легочной артерии/инфаркт легкого, интерстициальный фиброз.
- *Гематологические:* гемолитическая анемия, нейтропения (количество нейтрофильных лейкоцитов < 1000/мм^3), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, тромбоз (венозный или артериальный).
- *Желудочно-кишечные:* мезентериальный васкулит. панкреатит.
- *Неврологические:* судороги, кома, инсульт, поперечный миелит, мононеврит, полиневрит, неврит зрительного нерва, психоз, демиелинизирующий синдром.
- *Почечные:* персистирующий нефрит, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, нефротический синдром.
- *Кожные:* васкулит, диффузная сыпь с изъязвлением.
- *Мышечные:* миозит.
- *Конституциональные:* высокая лихорадка неинфекционного генеза.

Следует отметить, что при тяжелом течении системной красной волчанки с высокой активностью с выраженными висцеральными поражениями иногда приходится применять дозу преднизолона > 1 мг/кг/сут.

Рассчитанную суточную дозу преднизолона распределяют в течение дня следующим образом: в первой половине дня больной принимает 2/3 суточной дозы, вечером — 1/3.

В первоначальной, так называемой подавляющей дозе глюкокортикостероиды следует применять до наступления четких клинических и лабораторных признаков значительного улучшения и исчезновения тяжелой клинической симптоматики (исчезновение миокардита, полисерозита, неврологической симптоматики, гломерулонефрита).

Больные с умеренной активностью заболевания обычно получают первоначальную подавляющую дозу глюкокортикоида в течение 3—4 недель с постепенным снижением до поддерживающей дозы.

Больные с высокой активностью заболевания и тяжелыми висцеральными поражениями первоначальную подавляющую дозу глюкокортикоида принимают в зависимости от эффекта в течение 4—12 недель, после чего начинается постепенное снижение дозы до поддерживающей.

Не существует одинаковой для всех больных схемы снижения доз глюкокортикостероидных препаратов, в каждом случае врач принимает индивидуальное решение о скорости снижения дозы с учетом клинико-лабораторной активности заболевания.

У большинства больных с началом регресса симптоматики дозу глюкокортикостероидов снижают на 1/2 таблетки (2,5 мг преднизолона) в неделю.

М. М. Иванова (2004) пишет, что общепринятой является тактика перехода от 60 мг преднизолона в день к ежедневной дозе 35 мг в течение 3 месяцев, далее к 15 мг — лишь еще через 6 месяцев. Поддерживающую дозу 5—15 мг/сут больные принимают в течение многих лет.

Можно воспользоваться примерной схемой снижения доз преднизолона при достижении терапевтического эффекта (**табл. 82.5**), предложенной В. А. Насоновой (1989).

Величина поддерживающей дозы глюкокортикоидного препарата является одним из критериев глубины клинико-лабораторной ремиссии. Чем меньше поддерживающая доза, тем надежнее ремиссия. Если поддерживающая доза составляет 15—20 мг в день, это может указывать на сохраняющуюся активность процесса, возможно, на необходимость увеличения дозы или целесообразность добавления цитостатиков.

Необходимо постоянно следить за возможностью побочных явлений глюкокортикостероидной терапии в связи с длительным лечением этими препаратами (артериальная гипертензия, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, кушингоидноподобное ожирение, фиолетово-красные полосы растяжения кожи, атрофия мускулатуры, стероидный сахарный диабет, остеопороз).

С целью профилактики глюкокортикостероидного остеопороза на фоне лечения глюкокортикоидами необходимо ежедневно принимать препараты кальция и витамина D, (например, кальций-D_3-никомед-форте по 1 таблетке 2 раза в день; в 1 таблетке содержится 1500 мг кальция и 800 ЕД витамина D_3).

Таблица 82.5. Примерная схема снижения доз преднизолона (в мг) при достижении терапевтического эффекта

Первоначальная доза преднизолона	Дозы преднизолона в различные периоды от начала болезни (недели)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
75	70	60	60	50	-	-	-	-
50	47,5	45	45	42,5	42,5	40	-	-
40	37,5	37,5	35	35	32,5	32,5	30	30
30	27,5	27,5	25	25	22,5	22,5	20	20*

* Далее очень медленно – по 2,5 мг через 1-3 месяца (по показателям общего состояния больного и лабораторных исследований).

Пульс-терапия метилпреднизолоном

Пульс-терапия метилпреднизолоном — это метод внутривенного введения сверхвысоких доз метилпреднизолона.

«Классической» методикой проведения пульс-терапии является внутривенное капельное введение метилпреднизолона или солумедрола 1 раз в день в дозе 15–20 мг/кг или 1000 мг/м^2 поверхности тела в течение 3-х последовательных дней. Обычно применяется доза 1000 мг метилпреднизолона, которая растворяется в 200–300 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы и вводится в течение 35–45 минут. Более медленное введение значительно снижает клинический эффект методики (в основном за счет снижения иммуносупрессивного действия). Быстрое введение больших доз метилпреднизолона в течение 10–15 минут может привести к развитию острой сердечной недостаточности.

Показанием для пульс-терапии метилпреднизолоном при системной красной волчанке является высокая активность иммуновоспалительного процесса с тяжелыми висцеральными поражениями (гломерулонефрит, нейролюпус, волчаночный пневмонит, генерализованный васкулит с одновременным поражением кожи, слизистых оболочек внутренних органов, катастрофический антифосфолипидный синдром).

Цель пульс-терапии — быстрое снижение высокой активности заболевания, подавление воспалительного процесса в жизненно важных органах и стабилизация их функции. Следует отметить, что при тяжелых висцеральных проявлениях, особенно гломерулонефрите, проводят комбинированную пульс-терапию преднизолоном и циклофосфамидом (см. далее).

Нередко проведенная пульс-терапия метилпреднизолоном позволяет в последующем более успешно уменьшать высокие суточные дозы преднизолона и переходить к поддерживающим дозам.

По мнению М. М. Ивановой (2004), у больных молодого возраста с быстро прогрессирующим гломерулонефритом, высокой иммунологической активностью пульс-терапия метилпреднизолоном должна быть использована в начале заболевания, так как при раннем подавлении активности болезни в дальнейшем, возможно, не понадобятся большие дозы глюкокортикоидных препаратов, что, конечно, уменьшит опасность развития системных побочных эффектов глюкокортикоидной терапии.

Механизм действия сверхвысоких доз метилпреднизолона (пульс-терапия) объясняется негеномными эффектами (изменение физико-химических свойств мембран, подавление экспрессии рецепторов, регуляция активации лимфоцитов, ингибирование синтеза фактора некроза опухоли-α и др. (С. К. Соловьев, 2004)), геномные эффекты пульс-терапии появляются позже.

Сверхвысокие дозы метилпреднизолона оказывают выраженное иммунодепрессантное действие и ингибирующее влияние на синтез провоспалительных цитокинов уже в первые сутки. Ударные дозы метилпреднизолона быстро подавляют образование комплексов, нарушают раннюю активацию лимфоцитов (подавляют перемещение натрия, кальция через мембрану клеток, снижают концентрацию внутриклеточного кальция в лимфоцитах, разобщают окислительное фосфорилирование в митохондриях).

Пульс-терапия метилпреднизолоном может применяться в виде монотерапии, комбинированной терапии с циклофосфамидом и в составе синхронной терапии (см. далее в разделе «Интенсивная терапия»).

Лечение негормональными иммунодепрессантами (цитостатическими препаратами)

Негормональные иммунодепрессанты (цитостатические препараты) обладают противовоспа-

https://t.me/medknigi

лительным эффектом, способностью подавлять иммунные и аутоиммунные реакции, антителообразование (подавление аутоиммунного воспаления).

Подробно о механизме действия цитостатиков см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Основные *показания к назначению цитостатических препаратов*:

- активный волчаночный гломерулонефрит;
- высокая активность болезни, быстропрогрессирующее течение заболевания с тяжелыми висцеральными проявлениями (генерализованный васкулит с поражением легких, почек, центральной нервной системы, язвенно-некротическими поражениями кожи);
- недостаточная эффективность глюкокортикостероидной терапии, рефрактерность к кортикостероидам;
- необходимость быстро уменьшить подавляющую дозу глюкокортикостероидов из-за плохой переносимости и выраженных побочных эффектов (особенно явлений гиперкортицизма у подростков, развивающихся даже при небольших дозах преднизолона; значительная и быстрая прибавка массы тела, тяжелая артериальная гипертензия, стероидный сахарный диабет, выраженный остеопороз, аваскулярные некрозы костей);
- глюкокортикостероидная зависимость (проявляющаяся, в частности, в немедленном обострении заболевания при попытке снижения дозы глюкокортикоидного препарата при длительном его применении);
- необходимость уменьшить поддерживающую дозу преднизолона, если она превышает 15–20 мг в сутки.

В лечении системной красной волчанки применяются следующие цитостатики: циклофосфамид, азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат, циклоспорин.

Лечение циклофосфамидом

Циклофосфамид — наиболее часто применяемый цитостатик в лечении системной красной волчанки. Он является алкилирующим агентом, вызывает перекрестное связывание ДНК и РНК, что приводит к нарушению репликации и к гибели клеток, в том числе иммунных. Под влиянием циклофосфамида уменьшается количество В- и Т-лимфоцитов, угнетается пролиферация лимфоцитов и синтез аутоантител. Циклофосфамид в большей степени подавляет Th2, чем Th1-зависимые иммунные реакции. Доказано также противовоспалительное действие циклофосфамида.

Циклофосфамид назначается в соответствии с вышеприведенными показаниями для цитостатиков, но следует подчеркнуть, что циклофосфамид — препарат выбора для лечения волчаночного нефрита и тяжелого поражения центральной нервной системы.

Кроме того, циклофосфамид позволяет добиться улучшения и контролировать активность воспалительного процесса при следующих состояниях, рефрактерных к терапии даже высокими дозами глюкокортикостероидов: аутоиммунная тромбоцитопения, поражение центральной нервной системы, легочные геморрагии, интерстициальный легочный фиброз, генерализованный системный васкулит).

Существуют 2 основные схемы лечения циклофосфамидом: постоянный пероральный прием и пульс-терапия (внутривенное введение высоких доз).

Методика *постоянного перорального приема* циклофосфамида заключается в ежедневном (как правило, на фоне продолжающегося приема преднизолона) приеме циклофосфамида в дозе 1–2 мг/кг/сут до значительного улучшения состояния (обычно в течение 2–2,5 месяцев), затем больного переводят на прием поддерживающей дозы 50–100 мг/сут в течение многих лет. Нередко после достижения ремиссии вместо циклофосфамида рекомендуют прием азатиоприна в дозе 2–3 мг/кг/сут в связи с тем, что он менее токсичен.

Пульс-терапия циклофосфамидом проводится в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном, как правило, при тяжелом течении волчаночного нефрита и поражении центральной нервной системы.

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) рекомендуется проводить пульс-терапию циклофосфамидом следующим образом: циклофосфамид вводится внутривенно капельно 1 раз в месяц в дозе 0,5–1,0 г/м^2 в течение 6 месяцев, а затем 1 раз в 3 месяца в течение 2-х лет в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (по 1,0 г внутривенно капельно 1 раз в день последовательно три дня) и пероральным приемом преднизолона (40–60 мг/сут).

Такая терапия резко улучшает жизненный прогноз больных гломерулонефритом по сравнению с монотерапией глюкокортикостероидами.

Комбинированная пульс-терапия циклофосфамидом и метилпреднизолоном применяется также в случае поражения центральной нервной системы при системной красной волчанке (методика изложена дальше).

При лечении циклофосфамидом возможно развитие *побочных эффектов*:

- угнетение кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения; проверять общий анализ крови 2 раза в неделю, в дальнейшем 1 раз в неделю;
- желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота, боли в животе, диарея; для предупреждения тошноты и рвоты целесообразно за 15–20 минут до инфузии циклофосфамида ввести внутривенно метоклопрамид;
- алопеция (после прекращения лечения циклофосфамидом волосы могут отрасти вновь);
- присоединение инфекционно-воспалительных процессов (показание к прерыванию лечения);
- аменорея, бесплодие, азооспермия, особенно при лечении большими дозами препарата;
- поражение мочевого пузыря (геморрагический цистит), для профилактики этого осложнения необходимо употребление около 2,0–3,0 л жидкости в день введения циклофосфамида. Можно также вместе с цикофосфамидом ввести внутривенно препарат *месна* (2 мл 10 % раствора), который предупреждает развитие геморрагического цистита, так как является антидотом тех самых метаболитов циклофосфамида, которые вызывают его развитие. Тяжелый геморрагический цистит является абсолютным показанием к отмене циклофосфамида;
- развитие токсического гепатита (лечение циклофосфамидом проводится под периодическим контролем содержания в крови билирубина и аминотрансфераз — при увеличении их уровня более чем в 2 раза лечение циклофосфамидом временно отменяется);
- кардиотоксическое влияние (бывает редко, проявляется экстрасистолией, диффузными изменениями электрокардиограммы, появлением одышки, однако тяжелые кардиопатии бывают редко);
- развитие злокачественных новообразований (в частности, рака мочевого пузыря) — наблюдается редко, но является абсолютным показанием к отмене циклофосфамида.

Лечение азатиоприном

Азатиоприн — цитостатик, являющийся пуриновым аналогом — «антиметаболитом». Включается в виде «ложного основания» в молекулу ДНК, нарушает ее воспроизводство. Азатиоприн нарушает жизнедеятельность клетки преимущественно в 3 фазе митоза. В более высоких дозах азатиоприн нарушает синтез РНК и белка в фазах G1 и G2. Под влиянием азатиоприна наступает Т- и В-лимфоцитопения, высокие дозы значительно снижают уровень Т-лимфоцитов-хелперов, падает также количество натуральных киллеров и К-клеток. В конечном итоге подавляется иммуновоспалительный процесс и антителообразование.

Основными ***показаниями*** для применения азатиоприна при системной красной волчанке являются:

- поддержание индуцированной циклофосфамидом ремиссии волчаночного нефрита;
- резистентные к лечению глюкокортикоидами формы аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, а также поражения кожи;
- стойкий кожно-суставной синдром.

Азатиоприн (имуран) обычно назначается в суточной дозе 2–3 мг/кг, распределенной на 3 приема внутрь. Выраженный терапевтический эффект развивается к 6–9 месяцу лечения.

Лечение азатиоприном нередко помогает уменьшить суточную дозу глюкокортикостероида (глюкокортикостероидсберегающий эффект азатиоприна).

В ходе лечения азатиоприном возможны побочные эффекты, чаще всего речь идет о желудочно-кишечных расстройствах (боли в животе, диарея), лейкопении, присоединении инфекции, чаще всего герпетической. Во время лечения проводить мониторинг общего анализа крови следует 1 раз в 2 недели первые 3–4 месяца, затем 1 раз в месяц.

Лечение микофенолата мофетилом

Микофенолата мофетил — морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты, после приема внутрь превращается в печени в активное соединение микофеноловую кислоту, которая конкурентно ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, отвечающую за лимитирующую стадию синтеза гуанозиновых нуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК лимфоцитов. В конечном итоге под влиянием микофенолата мофетила подавляется пролиферация Т- и В-лимфоцитов, угнетается синтез аутоантител, замедляется миграция лимфоцитов в зону воспаления, ингибируется иммуновоспалительный процесс.

Микофенолата мофетил (селлсепт) применяется в составе схем индукционной и поддерживающей терапии волчаночного нефрита (см. далее). Терапевтическая доза чаще всего составляет 2–3 г/сут (в 2 приема с интервалом в 12 часов), поддерживающая доза 1 г/сут. Отмечено положительное влияние на экстраренальные проявления СКВ: анемию, тромбоцитопению, альвеолит, поражение кожи (Sinclair A. и соавт., 2007).

https://t.me/medknigi

Начинать лечение микофенолата мофетилом рекомендуется с дозы 1 г/сут, затем при хорошей переносимости препарата через 2–3 недели увеличить дозу до 2 г/сут.

Возможные *побочные эффекты*: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, лейкопения, повышение предрасположенности к вирусным инфекциям, возможно повышение артериального давления.

Рекомендуется в ходе лечения микофенолата мофетилом проводить *общий анализ крови* каждые 2 недели в течение 1-го месяца приема препарата, затем 1 раз в месяц.

Характерно, что микофенолата мофетил реже вызывает побочные эффекты, чем азатиоприн.

Лечение метотрексатом

О механизме действия метотрексата и его побочных эффектах см. подробно в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Здесь лишь напомним, что метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, необходимой для синтеза ДНК и РНК.

В основе противовоспалительного и иммуномодулирующего действия метотрексата лежат следующие *механизмы*:

- усиление апоптоза (запрограммированной клеточной смерти) активированных Т-лимфоцитов, фибробластов;
- ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли-α;
- усиление синтеза противовоспалительных цитокинов — интерлейкина-4, интерлейкина-10;
- ингибирование синтеза аутоантител;
- подавление активности матриксных металлопротеиназ и уменьшение разрушения основного вещества.

Как указывает Carrneiro J. R. и соавт. (1999), метотрексат целесообразно применять при рефрактерном к монотерапии глюкокортикостероидами волчаночном нефрите и поражениях кожи в дозе 7,5–15 мг/неделю, распределив эту дозу на 3 приема (например, в понедельник утром и вечером и во вторник утром).

Лечение циклоспорином

Циклоспорин — циклический эндекапептид, превращается в организме в активное соединение, которое блокирует функциональную активность Т-лимфоцитов (прежде всего Т-лимфоцитов-хелперов, а также цитотоксических Т-лимфоцитов), макрофагов и других антигенпредставляющих клеток.

В конечном итоге подавляются аутоиммунные реакции, синтез аутоантител при системной красной волчанке. Циклоспорин также выраженно блокирует синтез провоспалительных цитокинов и иммуновоспалительный процесс.

Циклоспорин (сандиммун неорал) — применяется для лечения волчаночного мембранозного нефрита при развитии нефротического синдрома (Austin H. A. и соавт., 2000) и аутоиммунной тромбоцитопении (Sugiyama M. и соавт., 1998) в дозе 3–5 мг/кг/сут в сочетании с 16–20 мг метилпреднизолона длительно в течение нескольких месяцев.

Циклоспорин — токсичный препарат, нередки нефротоксический и другие побочные эффекты (о побочных эффектах циклоспорина см. с. 1095 в главе «Лечение ревматоидного артрита»).

Необходимо соблюдать следующие рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими лечение циклоспорином, для своевременного выявления *побочных эффектов*:

- контроль АД (препарат способствует развитию артериальной гипертензии) — каждые 2 недели до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в месяц;
- определение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови — каждые 2 недели до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в месяц;
- определение содержания в сыворотке крови аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз — 1 раз в месяц до достижения стабильной дозы, затем 1 раз в 3 месяца;
- общий анализ крови — 1 раз в месяц до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в 3 месяца;
- липидный профиль крови — 1 раз в 6 месяцев.

Разумеется, приведенные рекомендации не являются лимитирующими, частота исследований может быть большей в зависимости от клинической ситуации.

Лечение иммуноглобулинами, вводимыми внутривенно

В последние годы для коррекции иммунных нарушений, в том числе при системной красной волчанке, стали широко применять иммуноглобулин внутривенный. Препараты иммуноглобулина внутривенного содержат очищенную фракцию IgG с сохраненной функцией фрагментов Fab и Fc. Эти препараты представляют собой концентрат антител, полученный из сывороток нескольких тысяч доноров.

https://t.me/medknigi

Механизм терапевтического действия иммуноглобулина внутривенного при СКВ:

- блокада Fc-рецепторов клеток ретикулоэндотелиальной системы и синтеза антител В-лимфоцитами;
- нормализация супрессорной и хелперной функции Т-лимфоцитов;
- ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов.

В конечном итоге иммуноглобулин внутривенный при системной красной волчанке ингибирует аутоиммунные процессы, тормозит иммунное воспаление.

Внутривенный иммуноглобулин применяют для лечения больных системной красной волчанкой с тяжелым поражением центральной нервной системы, при выраженной тромбоцитопении, при присоединении бактериальной инфекции.

Препараты иммуноглобулинов, вводимых внутривенно, представлены в главе «Лечение системных васкулитов». Обычно вводят иммуноглобулин внутривенно в дозе от 0,4 до 2 г/кг/сут в течение 4–5 дней.

М. М. Иванова (2004) рекомендует применение при бактериальной инфекции у больных системной красной волчанкой нижегородского иммуноглобулина внутривенно в дозе 25–50 мл от 3 до 10 трансфузий на курс в зависимости от тяжести инфекции; повторное введение – через 24, 48, 72 часа.

Согласно наблюдениям М. М. Ивановой (2004), препарат имеет мало побочных эффектов и иногда «буквально спасает жизнь больных с иммунной недостаточностью при тяжелом течении заболевания, резистентном к предшествующей терапии».

Лечение ритуксимабом

Ритуксимаб рассматривается сегодня как новое и перспективное направление в лечении больных системной красной волчанкой. Ритуксимаб представляет собой рекомбинантные химерные (мышиные, человеческие) моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов — CD20. Основной мишенью ритуксимаба являются клетки-предшественники, незрелые, зрелые и «наивные» В-лимфоциты. На плазматические клетки ритуксимаб не оказывает действия, так как на их мембране отсутствуют рецепторы CD20. Ритуксимаб подавляет активность В-лимфоцитов, индуцирует их апоптоз, ингибирует комплементзависимую клеточную цитотоксичность. В конечном итоге блокируется патологическое аутоантителообразование и иммуновоспалительный процесс.

Впервые ритуксимаб (мабтера) был применен для лечения больных злокачественной В-клеточной лимфомой.

В 2001 г. F. Petschner и соавт. впервые с успехом применили ритуксимаб для лечения катастрофически протекающей системной красной волчанки по жизненным показаниям.

В настоящее время, согласно литературным данным, ритуксимаб испытан в лечении более чем 200 больных СКВ. Ритуксимаб оказался эффективным у больных с поражением кожи, суставов, слизистых оболочек, полисерозитом, гематологическими нарушениями. Следует особо отметить высокую эффективность ритуксимаба у больных с тяжелым прогрессирующим гломерулонефритом, тяжелым поражением центральной нервной системы, при пневмоните, катастрофическом антифосфолипидном синдроме (при неэффективности методов интенсивной терапии с включением пульс-терапии метилпреднизолоном, ударных доз цитостатических препаратов). Но особенно эффективным оказался ритуксимаб при лечении пролиферативного прогрессирующего волчаночного нефрита (Sfikakis P. и соавт., 2005; J. Looney и соавт., 2004 и др.). Важно, что под влиянием лечения ритуксимабом волчаночного нефрита эффект развивается на 2–3 месяце от начала лечения и достигает максимума к 5–6 месяцу.

Большого внимания заслуживает уже не вызывающая сомнений способность ритуксимаба оказывать выраженный положительный эффект при тяжелых, угрожающих жизни поражениях центральной нервной системы. М. Tokunaga и соавт. (2006) применили ритуксимаб у 10 больных системной красной волчанкой с тяжелым поражением центральной нервной системы (потеря сознания, судороги, психоз, сенсорная нейропатия). Состояние больных заметно улучшалось в первые же дни лечения ритуксимабом: больные выходили из комы, прекращались судороги, купировался психоз. До ритуксимаба больные получали ударные дозы метилпреднизолона, циклофосфамида в комбинации с плазмаферезом без существенного эффекта.

Установлено, что применение ритуксимаба у наиболее тяжелых больных системной красной волчанкой индуцирует у них значительное клиническое улучшение, продолжающееся от нескольких месяцев до 1 года, при этом удается даже снизить дозу преднизолона и цитостатиков.

Показанием к назначению ритуксимаба при системной красной волчанке (С. К. Соловьев, 2008) является **неконтролируемая активность СКВ**:

- прогрессирующий волчаночный нефрит, резистентный к стандартной глюкокортикостероидной и цитостатической терапии;

https://t.me/medknigi

- поражение центральной нервной системы (кома, судороги, психоз);
- пневмонит;
- гематологический криз;
- катастрофический антифосфолипидный синдром;
- рецидивирующий артрит, полисерозит, эритема, поражение слизистых оболочек.

Схема назначения ритуксимаба (препарат мабтера) при системной красной волчанке: доза 375 мг/м[2] внутривенно капельно 1 раз в неделю 4 недели подряд или по 1000 мг с интервалом в 2 недели.

Ритуксимаб (мабтера) — выпускается в виде концентрата для внутривенных инфузий во флаконах по 100 мг.

Возможные *побочные эффекты*:

- в ответ на инфузию: лихорадка, ознобы, приливы, снижение артериального давления, крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, тошнота, рвота;
- тромбоцитопения, нейтропения, сердечная аритмия, стенокардия (эти побочные эффекты бывают редко).

Перед инфузией ритуксимаба рекомендуется дать парацетамол и антигистаминные препараты.

Лечение аминохинолиновыми соединениями

В настоящее время в ревматологии применяют только 2 препарата из группы 4-аминохинолиновых соединений: хлорохин (делагил, розохин) и гидроксихлорохин (плаквенил).

Подробно о механизме действия аминохинолиновых соединений см. в главе «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь подчеркнем многоплановость положительных терапевтических эффектов этих препаратов. Аминохинолиновые соединения обладают способностью подавлять аутоиммунные реакции (проникая в макрофаги, они увеличивают их цитоплазматический pH, что ведет к подавлению процессинга и презентации антигенов макрофагам); кроме того, для них характерны противовоспалительный (ингибирование фосфолипазы A2 и провоспалительных простагландинов, уменьшение высвобождения фибронектина макрофагами), иммуномодулирующий, фотопротективный, антиоксидантный, антимикробный и противомалярийный, антипролиферативный, антиагрегантный, гиполипидемический и гипогликемический эффекты.

После приема внутрь 4-аминохинолиновые соединения быстро абсорбируются в желудочно-кишечном тракте, пик концентрации их в крови наступает через 8 часов. Стабильный плазменный уровень аминохинолиновых соединений достигается через несколько недель, клинический эффект в связи с этим развивается медленно — от 14 дней до 2 месяцев. Наибольшие концентрации аминохинолиновых соединений создаются в почках, костном мозге, селезенке, легких, надпочечниках, печени, но самое высокое накопление отмечается в меланин-содержащих клетках кожи и сетчатки глаза. После прекращения лечения аминохинолиновые препараты выявляются в эпидермисе в течение 6–7 месяцев.

В значительном числе исследований показан положительный эффект аминохинолиновых соединений у больных системной красной волчанкой — главным образом, при поражениях кожи, артритах и серозитах и, конечно, при дискоидной красной волчанке.

У больных с минимальной или умеренной активностью воспалительного процесса при СКВ, наряду со снижением активности воспаления и уменьшением клинической симптоматики под влиянием аминохинолиновых соединений, отмечено также их кортикостероидсберегающее действие (Rudnicki R. D. и соавт., 1975). Прием аминохинолиновых соединений уменьшал частоту обострений системной красной волчанки и позволял снизить дозу глюкокортикостероидов (Rothfield N., 1988). На фоне применения гидроксихлорохина развитие гломерулонефрита встречается достоверно реже (наблюдение за больными Хопкинской когорты больных), что позволило сделать вывод о целесообразности применения аминохинолиновых соединений начиная с дебюта заболевания, без их отмены даже при наступлении ремиссии (Petri M. и соавт., 1995).

Очень важное практическое значение имеют результаты многофакторного анализа Pon-Estel G. J. и соавт. (2008) протективного действия аминохинолиновых соединений (гидроксихлорохина) в отношении развития гломерулонефрита почти у 600 больных СКВ: применение гидроксихлорохина снижало риск развития гломерулонефрита на 70 %, в связи с чем выдвинуто положение о необходимости назначения аминохинолиновых соединений в качестве рутинного метода лечения системной красной волчанки.

В многоцентровом исследовании LUMINA (608 больных СКВ, 61 летальный исход) показано протективное действие гидроксихлорохина на выживаемость больных (Alarcon G. S. и соавт., 2007). Риск летального исхода у больных СКВ, получавших гидроксихлорохин, оказался в несколько раз ниже по сравнению с другими схемами лечения.

Важно также отметить, что аминохинолиновые

https://t.me/medknigi

соединения проявляют защитное действие в отношении тромбозов у больных системной красной волчанкой и вторичным антифосфолипидным синдромом (Petri M. и соавт., 1994).

Аминохинолиновые соединения уменьшают также риск летальных исходов у больных системной красной волчанкой от кардиоваскулярных осложнений, обусловленных ранним развитием атеросклероза. Это положительное действие аминохинолиновых соединений обусловлено гипохолестеринемическим действием и способностью тормозить развитие атеросклеротического процесса. Имеются также данные о положительном влиянии аминохинолиновых соединений на минеральную плотность костной ткани у больных системной красной волчанкой (Mok C. и соавт., 2005; Laksminarauanan S. и соавт., 2001).

Согласно Национальному руководству России «Ревматология» (2008), гидроксихлорохин рекомендуется при поражениях кожи, суставов и конституциональных нарушениях (миалгии, артралгии, общая слабость). Указывается также, что гидроксихлорохин позволяет предотвратить развитие обострений системной красной волчанки, снижает уровень липидов в крови, уменьшает риск тромбоэмболических осложнений.

М. М. Иванова (2004) считает, что «аминохинолиновые соединения — это основное средство лечения системной красной волчанки без тяжелых висцеральных проявлений и в период снижения доз кортикостероидов и цитостатиков для поддержания полученной ремиссии». В последние 20 лет появились сведения о том, что аминохинолиновые препараты эффективны и при выраженной активности СКВ, проявляющейся гломерулонефритом, васкулитом, поражением центральной нервной системы (Л. В. Кондратьева, Т. М. Решетняк, 2008). Л. В. Козловская и соавт. (2010) проанализировали 95 клинических исследований и установили, что аминохинолиновые препараты снижали активность СКВ, увеличивали выживаемость больных, предупреждали необратимое поражение внутренних органов и развитие тромбозов. Установлена безопасность их применения при беременности. Гидроксихлорохин следует назначать большинству больных СКВ на длительный срок независимо от степени тяжести болезни.

В. А. Насонова рекомендует применять гидроксихлорохин (плаквенил) в первые 3–4 месяца в дозе 400 мг/сут (6,5 мк/кг), а затем в дозе 200 мг/сут. Указанные дозы хорошо переносятся, редко вызывают побочные эффекты.

Побочные эффекты аминохинолиновых соединений:

- сравнительное частые, но не тяжелые (боли в животе, тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея; головные боли; вестибулярные нарушения; возможны незначительные расстройства зрения);
- редкие, не тяжелые (нарушение пигментации кожи, ногтей, волос; кожные эритематозные сыпи, буллезные высыпания; фотосенсибилизация, эксфолиативный дерматит);
- редкие, но потенциально тяжелые (ретинопатия, психоз, судороги, цитопения, агранулоцитоз, миопатия, кардиомиопатия).

В ходе лечения аминохинолиновыми соединениями необходимо постоянное врачебное и самонаблюдение больного, чтобы вовремя диагностировать возможные побочные эффекты. Наиболее опасный побочный эффект — ретинопатия, в процессе лечения аминохинолиновыми соединениями необходимо не реже 1 раза в год проводить полное офтальмологическое обследование больного.

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

В. А. Насонова (2007) приводит следующие основные *показания* для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов при системной красной волчанке:

- купирование конституциональных и мышечно-скелетных проявлений (артралгии и артриты, миалгии, слабость, фибромиалгии, повышение температуры тела);
- купирование умеренно выраженного серозита.

Механизм действия нестероидных противовоспалительных препаратов, их побочные эффекты, предупреждение и лечение НПВП-гастропатии и энтеропатии подробно описаны в главе «Лечение ревматоидного артрита».

С точки зрения профилактики поражения желудочно-кишечного тракта при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами целесообразно использовать селективные ЦОГ-2 ингибиторы (мелоксикам 7,5–15 мг 1 раз в день; нимесулид 0,1 г 2 раза в день). В то же время нецелесообразно больным с системной красной волчанкой и вторичным антифосфолипидным синдромом применять высокоселективные ЦОГ-2 ингибиторы (коксибы), так как при этом возможно повышение агрегации тромбоцитов и увеличение риска кардиоваскулярных катастроф. В то же время В. А. Насонова указывает, что этот вопрос требует дальнейшего изучения.

https://t.me/medknigi

Интенсивная терапия, экстракорпоральные методы лечения, синхронная терапия

Интенсивная терапия системной красной волчанки — это применение сверхвысоких (ударных) доз глюкокортикостероидов и цитостатиков для подавления высокой активности иммунного воспаления, быстрейшего купирования тяжелых клинических проявлений и достижения ремиссии. В настоящее время ее часто включают в комплексную терапию СКВ.

Основные *показания к интенсивной терапии* при системной красной волчанке (М. М. Иванова, 2004):

- активный волчаночный нефрит (особенно с нефротическим синдромом, артериальной гипертензией, с быстро прогрессирующим течением и быстрым повышением уровня креатинина в сыворотке крови);
- острое тяжелое поражение центральной нервной системы (менингоэнцефалит, энцефаломиелополирадикулоневрит, поперечный миелит);
- гемолитический криз, выраженная тромбоцитопения;
- язвенно-некротический кожный васкулит;
- легочный васкулит;
- высокая активность болезни, резистентная к предшествующей, считающейся ранее адекватной, терапии.

Конечно, к этим показаниям следует добавить катастрофический антифосфолипидный синдром.

По мнению С. К. Соловьева (2001), классическая трехдневная пульс-терапия метилпреднизолоном (см. далее) у больных системной красной волчанкой должна применяться незамедлительно при любом обострении заболевания, а также у впервые выявленных больных с высокой степенью активности.

Методики интенсивной терапии

Классическая пульс-терапия метилпреднизолоном

Классическая пульс-терапия предполагает внутривенное капельное введение метилпреднизолона или солумедрола 1 раз в день в течение 3 дней в дозе 15–20 мг/кг массы тела больного (или 1000 мг/м^2 поверхности тела) на 1 введение (чаще всего вводят 1000 мг в 1 инфузию, всего за 3 раза 3000 мг). Метилпреднизолон растворяется в 100–250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы и вводится в течение 30–35 минут.

Очень важно соблюдать указанную скорость введения. При более медленном введении снижается иммуносупрессивная активность метилпреднизолона и, следовательно, его клиническая эффективность. Более быстрое введение может осложниться острой сердечной недостаточностью. В случае применения пульс-терапии у больных СКВ с наличием тромбозов (например, при катастрофическом антифосфолипидном синдроме, ДВС-синдроме) в капельницу можно добавить гепарин.

Возможные осложнения пульс-терапии метилпреднизолоном:

- задержка жидкости;
- нарушение сердечного ритма;
- развитие острой сердечной недостаточности;
- внезапная смерть (вследствие жизнеугрожающих желудочковых аритмий) — редкое осложнение (единичные случаи);
- острая язва желудка;
- острый психоз;
- гиперемия лица;
- эмоциональное возбуждение;
- бессонница;
- артрит крупных суставов (развивается редко, через несколько часов после инфузии);
- артериальная гипотензия.

Необходимо отметить, что побочные явления пульс-терапии метилпреднизолоном все же бывают редко, ограничиваются обычно тахикардией и покраснением кожи лица.

Тахикардию можно купировать приемом β-адреноблокаторов (если нет противопоказаний).

При развитии артериальной гипотензии с клиническими проявлениями (слабость, головокружение, тошнота, нарушение зрения) С. С. Соловьев (2001) советует применять дексаметазон внутривенно в дозе 16 мг.

При возбуждении, бессоннице применяют седативные средства, артриты купируются приемом диклофенака натрия (вольтарена).

Пульс-терапия метилпреднизолоном не рекомендуется при ишемической болезни сердца (особенно выраженной), при сердечной недостаточности и неконтролируемой артериальной гипертензии.

Для уменьшения риска кардиальных осложнений запрещается сочетание пульс-терапии с лазиксом.

Программная пульс-терапия метилпреднизолоном

Программная пульс-терапия метилпреднизолоном предполагает ежемесячное внутривенное капельное введение 1000 мг метилпреднизолона в

течение 6—12 мес. Разведение метилпреднизолона для инфузии и скорость его вливания такие же, как при классической пульс-терапии метилпреднизолоном.

Существует мнение, что программная пульс-терапия метилпреднизолоном повышает эффективность глюкокортикостероидной терапии системной красной волчанки.

Комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом

Комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом предполагает внутривенное капельное введение 1000 мг преднизолона ежедневно в течение 3 дней подряд с добавлением циклофосфана (циклофосфамида) во 2-й день в дозе 15—20 мг/кг массы тела больного или 1000 мг/м² поверхности тела (обычно 1000 мг). С. С. Соловьев (2001) указывает, что циклофосфамид разводят в одном флаконе с метилпреднизолоном в изотоническом растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы и вводят внутривенно капельно в течение 35—45 минут. М. М. Иванова (2004) пишет, что препараты вводят последовательно.

Для уменьшения токсического действия циклофосфамида больному в день введения рекомендуется выпивать 2,0—2,5 л жидкости.

Программная комбинированная внутривенная терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом

При программной комбинированной внутривенной терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом ежемесячно внутривенно капельно вводят 1000 мг метилпреднизолона, разведение препарата и скорость введения такие же, как в методике классической пульс-терапии. Для усиления воздействия на иммунопатологические процессы дополнительно вводится внутривенно 1000 мг циклофосфамида одновременно с метилпреднизолоном. Указанные комбинированные инфузии метилпреднизолона и циклофосфамида проводят ежемесячно в течение 1—1,5 лет.

Программная пульс-терапия циклофосфамидом

При программной пульс-терапии циклофосфамидом внутривенная капельная инфузия циклофосфамида в дозе 1,0 г/м² поверхности тела (чаще 1 г) производится ежемесячно первый год и 1 раз в 2—3 месяца в последующем. Иногда программное введение циклофосфамида производится в течение 1,5—2 лет.

Большей частью этот метод лечения применяется при тяжелом быстро прогрессирующем гломерулонефрите, часто циклофосфамид сочетают с введением 1000 мг метилпреднизолона (см. выше).

Экстракорпоральные методы лечения

Плазмаферез

Плазмаферез — метод эфферентной экстракорпоральной терапии, направленной на освобождение организма от токсичных продуктов метаболизма, циркулирующих иммунных комплексов, патологических антител путем удаления плазмы. Плазмаферез заключается в разделении крови больного на клеточные элементы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и плазму с последующим возвратом клеточных элементов в кровь пациента и заменой удаленной плазмы альбумином или свежезамороженной плазмой.

Основной механизм действия плазмафереза при системной красной волчанке — непосредственное удаление из крови антител к ДНК, циркулирующих иммунных комплексов, криглобулинов, провоспалительных цитокинов, деблокирование ретикулоэндотелиальной системы, нормализация работы иммунной системы, дезинтоксикация.

Основные показания для плазмафереза при СКВ: быстропрогрессирующий гломерулонефрит; геморрагический альвеолит, тяжелое поражение центральной нервной системы; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; катастрофический антифосфолипидный синдром; криоглобулинемия.

Плазмаферез при быстропрогрессирующем гломерулонефрите

Плазмаферез при быстропрогрессирующем гломерулонефрите проводится при резистентности к стандартной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками, а также при наличии криоглобулинемии. Плазмаферез добавляют к лекарственной терапии. В зависимости от клинико-лабораторной картины и состояния больного назначают от 3 до 5 сеансов плазмафереза с интервалом между процедурами 2—3 суток, в некоторых случаях плазмаферез проводят в течение 3 недель. После каждой процедуры плазмафереза назначают ин-

фузию циклофосфамида по 5 мг/кг массы тела и метилпреднизолона в дозе 15–20 мг/кг массы тела для профилактики развития синдрома рикошета. Суть этого синдрома заключается в следующем. Быстрое удаление из циркуляции аутоантител с помощью плазмафереза приводит к пролиферации В-лимфоцитов и гиперпродукции иммуноглобулинов (антител) с клиническим ухудшением состояния больного. Для предупреждения феномена рикошета вводят внутривенно ударные дозы циклофосфамида и метилпреднизолона, что позволяет ингибировать молодые клоны лимфоцитов на стадии пролиферации и, следовательно, предупредить гиперпродукцию аутоантител и возможное клиническое ухудшение состояния больного.

Однако надо отметить, что в последних научных обзорах, посвященных лечению волчаночных нефритов, плазмаферез не включается в схемы лечения, так как не изучено его влияние на выживаемость больных.

Плазмаферез при геморрагическом альвеолите

Геморрагический альвеолит — тяжелое осложнение системной красной волчанки, развивается на фоне высокой активности и других проявлений заболевания. Главными симптомами геморрагического альвеолита являются выраженная одышка, гипоксия, цианоз, кровохаркание (иногда настоящее легочное кровотечение), резкое снижение гемоглобина в анализах периферической крови, диффузные инфильтративные изменения легких на рентгенограммах. Летальность колеблется от 50 до 60 %.

В настоящее время наиболее эффективной методикой лечения геморрагического альвеолита считается синхронизированное применение плазмафереза с пульс-терапией метилпреднизолоном, циклофосфамидом и внутривенным введением иммуноглобулина (методы описаны выше). Сеансы плазмафереза проводят ежедневно или через день, вплоть до купирования легочных геморрагий. Удаленную плазму больного замещают только свежезамороженной плазмой. Циклофосфамид назначается внутривенно капельно 1 раз в неделю по 500–1000 мг (суммарно не более 3 г), метилпреднизолон — ежедневно внутривенно капельно в дозе 500–1000 мг (согласно национальному российскому руководству «Ревматология», 2008).

Плазмаферез при поражении центральной нервной системы

Поражение центральной нервной системы — тяжелое и прогностически неблагоприятное осложнение СКВ. С. К. Соловьев и соавт. (2001) указывают, что при наличии возможностей и отсутствии противопоказаний синхронное назначение плазмафереза, циклофосфамида и метилпреднизолона является обязательным при развитии мозговой комы, поперечном миелите, судорожном синдроме (при геморрагическом инсульте плазмаферез противопоказан). Плазмаферез производится ежедневно или через день вплоть до купирования угрожающей ситуации (обычно около 5–7 процедур). После каждого сеанса плазмафереза вводится от 500 до 1000 мг метилпреднизолона (внутривенно капельно) и циклофосфамид по 250–500 мг (внутривенно капельно, суммарно не более 3,0 г). В дальнейшем показан плазмаферез 1 раз в 2–3 месяца синхронно с внутривенным капельным введением 1000 мг метилпреднизолона и 1000 мг циклофосфамида.

При прогрессирующей нейропатии проводится 3 процедуры плазмафереза с интервалами 2–3 дня синхронно с введением внутривенно капельно 1000 мг метилпреднизолона после каждой процедуры и 1000 мг циклофосфамида после 3-й процедуры. Далее 1 сеанс плазмафереза синхронно с внутривенной инфузией 1000 мг метилпреднизолона и 1000 мг циклофосфамида проводится ежемесячно в течение 4–6 месяцев.

Плазмаферез при тромботической тромбоцитопенической пурпуре

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура осложняет течение системной красной волчанки у 2–3 % больных и является угрожающим жизни состоянием. Ее можно рассматривать как тяжело протекающий ДВС-синдром. Для тромботической тромбоцитопенической пурпуры характерны резкое усиление агрегации тромбоцитов, множественное образование тромбов в мелких артериях, артериолах, вторичный гемолиз (неиммунного генеза), тромбоцитопения потребления. Клинически тромботическая тромбоцитопеническая пурпура проявляется повышением температуры тела, анемией (проба Кумбса отрицательная), тромбоцитопенией, симптоматикой гломерулонефрита, артериальной гипертензией, синяками и петехиями на коже, неврологическими расстройствами ишемического генеза вплоть до развития инсульта.

Механизм развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры у больных СКВ неясен, возможно, имеет значение появление антифосфолипидных антител или антител, блокирующих фермент, разрушающий фактор Виллебрандта.

В настоящее время основой лечения тромботи-

https://t.me/medknigi

ческой тромбоцитопенической пурпуры является комбинация плазмафереза (с удалением более 1500 мл плазмы с заменой ее в таком же объеме свежезамороженной плазмой) с внутривенными инфузиями иммуноглобулина, циклофосфамида и метилпреднизолона.

В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) рекомендуется начинать лечение с интенсивного плазмафереза (до 5 сеансов) с замещением свежезамороженной плазмой и последующими внутривенными инфузиями циклофосфамида (по 750–1000 мг/м² поверхности тела), метилпреднизолона (15–20 мг/кг массы тела) и иммуноглобулина (по 0,5–1 г/кг массы тела).

Плазмаферез при катастрофическом антифосфолипидном синдроме

Катастрофический антифосфолипидный синдром может осложнить течение системной красной волчанки, является жизнеугрожающим состоянием. Подробно клинику, диагностику, лечение катастрофического антифосфолипидного синдрома см. в главе «Лечение антифосфолипидного синдрома». Здесь лишь еще раз подчеркнем, что основными компонентами лечения являются прямые антикоагулянты (гепарин), глюкокортикостероиды, циклофосфамид, внутривенное введение иммуноглобулина, повторные сеансы плазмафереза (ежедневно или через день с обязательным замещением удаленной плазмы свежезамороженной плазмой).

В последние годы появились сообщения об увеличении эффективности терапии катастрофического антифосфолипидного синдрома при комбинации плазмафереза с применением ритуксимаба (см. главу «Лечение ревматоидного артрита»).

Гемосорбция в лечении больных системной красной волчанкой

Гемосорбция — экстракорпоральный метод очищения крови путем пропускания ее через колонку с гранулами активированного угля. Метод обладает иммунокорригирующим действием, а также повышает чувствительность клеток крови и тканей к действию глюкокортикоидов.

Показания к гемосорбции при СКВ:

- сохраняющаяся активность СКВ, несмотря на большие дозы глюкокортикостероидов и цитостатиков;
- активный люпус-нефрит;
- упорный суставной синдром;
- васкулиты кожи с изъязвлениями;
- невозможность увеличения дозы глюкокортикоидов из-за развившихся осложнений.

М. М. Иванова (1985), учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость гемосорбции, рекомендует проводить ее на ранней стадии болезни для более активного воздействия на иммунопатологическую реактивность. На курс лечения рекомендуется от 3 до 5 процедур гемосорбции, проводимых еженедельно. Гемосорбцию проводят на фоне приема глюкокортикоидов и цитостатиков.

В настоящее время гемосорбция в лечении системной красной волчанки применяется редко, предпочтение отдается плазмаферезу. Однако гемосорбция легче переносится больными.

Синхронная программная интенсивная терапия

Синхронная программная интенсивная терапия — наиболее активный метод интенсивного лечения системной красной волчанки, в основе которого лежит курс плазмафереза (3–6 процедур) с последующей комбинированной пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфамидом. Последовательное (синхронное) применение процедур плазмафереза и пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом считается в настоящее время наиболее активной, агрессивной патогенетической терапией СКВ.

Как указывает М. М. Иванова (2004), обычно при синхронной терапии сразу после первой процедуры плазмафереза последовательно внутривенно капельно вводят 1000 мг метилпреднизолона и 1000 мг циклофосфамида, а после повторных сеансов плазмафереза при курсовом лечении вводят внутривенно капельно только метилпреднизолон в дозе 500–1000 мг. Синхронная терапия может проводиться длительно, в течение нескольких месяцев.

Синхронизированная терапия применяется для лечения наиболее тяжелых больных системной красной волчанкой.

В Институте ревматологии РАМН было показано, что синхронная программная интенсивная терапия у больных с тяжелым течением волчаночного нефрита позволяет увеличить 10-летнюю выживаемость до 75 % по сравнению с 40 % при применении стандартной пульс-терапии (С. К. Соловьев, 2004).

Синхронизированная интенсивная терапия применяется также для лечения геморрагического альвеолита, тяжелого поражения центральной нервной системы (см. раздел «Плазмаферез» в этой главе), при генерализованном васкулите, проте-

https://t.me/medknigi

кающем с поражением кожи, слизистой оболочки полости рта (афтозный стоматит), капилляритами, ливедо, синдромом Рейно и поражением почек и центральной нервной системы. Генерализованный васкулит с поражением кожи и внутренних органов часто наблюдается у больных красной волчанкой с криоглобулинемией и может протекать очень тяжело, агрессивно и даже молниеносно.

По мнению С. К. Соловьева и соавт. (2001), для лечения генерализованного васкулита требуется проведение синхронной интенсивной терапии следующим образом:

- на первом этапе в течение недели проводят три процедуры плазмафереза (эффективно использование двойной фильтрации плазмы или криофильтрации) синхронно с введением внутривенно капельно 1 г метилпреднизолона (после каждой процедуры) и 1 г циклофосфамида (после 3-й процедуры);
- на втором этапе — 1 процедура плазмафереза ежемесячно с синхронным внутривенным капельным введением 1 г метилпреднизолона и 1 г циклофосфамида. Лечение проводится ежемесячно в течение 6–12 мес.

Дифференцированная терапия системной красной волчанки

Лечение волчаночного гломерулонефрита

Волчаночный гломерулонефрит (люпус-нефрит) — одно из самых тяжелых проявлений системной красной волчанки, встречается у 50–80 % больных (Austin H. и соавт., 1994). Волчаночный нефрит имеет неблагоприятный жизненный прогноз. Поражение почек у 30 % больных определяется уже в начале заболевания, однако разной степени выраженности симптоматика гломерулонефрита может развиться на любом этапе болезни. Выраженность люпус-нефрита колеблется от нетяжелых форм с изолированной протеинурией до тяжелейшего быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

Для оптимального лечения волчаночного гломерулонефрита необходимо знать морфологический вариант гломерулонефрита, чему способствует анализ биоптата почки.

В 2004 г. Международным обществом нефрологов ISN (International Society of Nephrology) была принята морфологическая классификация волчаночного гломерулонефрита, согласно которой выделяют 6 классов заболевания.

Класс I (минимальный мезангиальный волчаночный гломерулонефрит) — при световой микроскопии биоптата клубочки выглядят абсолютно нормальными, но иммунофлюоресцентная микроскопия выявляет иммунные комплексы в мезангии.

Класс II (мезангиально-пролиферативный волчаночный гломерулонефрит) — при световой микроскопии выявляется мезангиальная гиперклеточность (мезангиальная пролиферация) разной степени выраженности или расширение мезангиального матрикса.

Класс I и II волчаночного гломерулонефрита считаются легкими, мягкими формами гломерулонефрита и не нуждаются в специфическом лечении, можно ограничиться ингибиторами АПФ (антипротеинурический эффект), но при нарастании протеинурии требуется активное лечение.

Класс III — (очаговый пролиферативный волчаночный гломерулонефрит) — при световой микроскопии менее чем в 50 % клубочков выявляется активный или неактивный сегментарный (поражение менее 50 % сосудистого пучка), или глобальный (вовлечение более 50 % сосудистого пучка) эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит, также с вовлечением мезангия.

Класс IV (диффузный пролиферативный волчаночный гломерулонефрит) — при световой микроскопии более 50 % клубочков имеют сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит, включая некротизирующие изменения и вовлечение мезангия. При этой форме обычно выявляются субэндотелиальные депозиты.

Класс V (мембранозый волчаночный гломерулонефрит) — характеризуется наличием субэпителиальных иммунных депозитов (сегментарных или глобальных), выявляемых иммунофлюоресцентной или электронной микроскопией, и значительным утолщением капиллярной стенки клубочков.

Иногда встречаются комбинации признаков пролиферативного (класса III или IV) и мембранозного (класс V) волчаночного нефрита. Такие формы обозначаются как комбинированные формы волчаночного гломерулонефрита с указанием комбинирующихся классов.

Класс VI — (склерозирующий волчаночный гломерулонефрит), при котором более 90 % клубочков полностью склерозированы.

Представляет также интерес *клиническая классификация волчаночного гломерулонефрита* И. Е. Тареевой (1976):

I. Активный нефрит

- быстро прогрессирующий
- медленно прогрессирующий
 - а) с нефротическим синдромом
 - б) с выраженным мочевым синдромом

https://t.me/medknigi

Таблица 82.6. Критерии ответа на лечение в фазе индукции и поддерживающего лечения волчаночного *нефрита*

Индукционная терапия

Ремиссия или ответ на лечение

- Снижение протеинурии до < 1 г/сут с нормальным уровнем сывороточного альбумина, неактивным мочевым осадком и улучшившейся или стабильной функцией почек

Частичная ремиссия или частичный ответ на лечение

- Существенное снижение уровня протеинурии (например, у пациентов с НС снижение протеинурии на 50% и более до уровня ниже 3 г/сут; у пациентов без НС, но удовлетворяющих критериям ремиссии или ответа на лечение, снижение до 1 г/сут и менее) при улучшившейся или стабильной функции почек

Отсутствие ответа на лечение

- Персистирующая протеинурия 3 г/сут и выше или любой уровень протеинурии при альбумине сыворотки менее 3 г/дл или прогрессирующем ухудшении функции почек (например, воспроизводимым увеличением уровня креатинина более 33%, или более чем на 0,3 мг/дл от исходного) после первых 6-12 мес. лечения

Поддерживающее лечение (у больных, достигших ремиссии или ответа на лечение)

Рецидив или обострение

- Протеинурическое: увеличение протеинурии свыше 2 или 0,5 г/сут, но при уровне сывороточного альбумина менее 3,5 г/дл (у больных с частичным ответом и протеинурией, сохранявшейся в пределах нефротического уровня – увеличение суточной протеинурии на 50% и более)
- Нефритическое: небольшое (активный мочевой осадок с дисморфными эритроцитами и эритроцитарными цилиндрами), умеренное (активный мочевой осадок с протеинурией 1 г/сут и более) или тяжелое (активный мочевой осадок с воспроизводимым 30% увеличением уровня сывороточного креатинина в течение первых 6 мес.)

Примечание: НС – нефротический синдром.

II. Неактивный нефрит с минимальным мочевым синдромом или субклинической протеинурией.

В лечении волчаночного гломерулонефрита, конечно, основную роль играет иммуносупрессивная терапия. Неиммунные методы лечения также важны, они способствуют поддержанию ремиссии, тормозят прогрессирование гломерулонефрита. К неиммунным методам лечения относятся лечебное питание (диета с ограничением соли при наличии артериальной гипертензии и отеков, с ограничением белка — при развитии хронической почечной недостаточности), гипотензивная терапия при наличии артериальной гипертензии (в первую очередь следует принимать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II; необходимо достигать уровня артериального давления не более 110/70 мм рт. ст.); гиполипидемическая терапия (при наличии дислипидемии проводится лечение статинами); целесообразно применение препаратов омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (они могут уменьшать выраженность иммуновоспалительного процесса в почках).

Иммуносупрессивная терапия является основой лечения волчаночного нефрита. Используются следующие иммунодепрессантные препараты: глюкокортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин. В последние годы в лечении гломерулонефрита при системной красной волчанке стали применять ритуксимаб — рекомбинантные химерные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам лимфоцитов CD20. Ритуксимаб подавляет активность В-лимфоцитов, ингибирует их клеточную пролиферацию и стимулирует апоптоз. В итоге ритуксимаб подавляет аутоиммунные процессы и способствует подавлению иммуновоспалительного процесса в почках.

Иммуносупрессивные препараты, названные для лечения волчаночного нефрита, охарактеризованы выше, о ритуксимабе — см. подробно в главе «Лечение ревматоидного артрита».

В лечении волчаночного гломерулонефрита выделяют 2 этапа: индукционная терапия и поддерживающая терапия.

Цель *индукционной терапии* — с помощью иммуносупрессивных препаратов остановить (купировать) иммуновоспалительный процесс в почках, восстановить почечную функцию, индуцировать ремиссию. Индукционная терапия продолжается около 3–6 месяцев.

Цель *поддерживающей терапии* — закрепление и сохранение (поддержание) ремиссии, предупреждение обострения волчаночного гломерулонефрита путем применения иммуносупрессивных препаратов, как правило, в меньших дозах.

В **табл. 82.6** представлены критерии ответа на лечение в фазе индукции и поддерживающего

https://t.me/medknigi

Таблица 82.7. Критерии мягкого, умеренно тяжелого и тяжелого волчаночного нефрита

Очаговый пролиферативный нефрит (класс III) и диффузный пролиферативный волчаночный нефрит (класс IV)

Мягкая форма

- Фокальный пролиферативный нефрит (класс III) без неблагоприятных морфологических признаков, таких как полулуния, фибриноидный некроз или выраженный склероз (например, индекс склероза >3), или неблагоприятных клинических признаков (нормальная функция почек, протеинурия менее 3 г/сут)

Умеренно тяжелая форма

- Мягкая болезнь (см. выше) невысокой активности с частичной ремиссией или отсутствием таковой после начальной индукционной терапии, или отсроченной (замедленной) ремиссией (>6 мес.), или
- Фокальный пролиферативный нефрит с неблагоприятными морфологическими признаками, или повторное (стойкое) увеличение уровня сывороточного креатинина по меньшей мере на 30%, или
- Диффузный пролиферативный нефрит (класс IV) без неблагоприятных прогностических признаков

Тяжелая форма

- Умеренно тяжелый нефрит (см. выше) умеренной активности, не дающий ремиссии после 6-12 мес. терапии, или
- Пролиферативный нефрит (очаговый или диффузный) с нарушением функции почек и фибриноидным некрозом и полулуниями более чем в 25% клубочков, или
- Смешанный мембранозный и пролиферативный нефрит, или
- Пролиферативный нефрит с выраженными склеротическими изменениями в изолированном виде или в комбинации с высокой активностью (например, индекс склероза >4 или индекс склероза >3, а индекс активности >10), или
- Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (удвоение сывороточного уровня креатинина в течение 2-3 мес.)

Мембранозная нефропатия (класс V)

Мягкая форма

- Протеинурия менее 3 г/сут с нормальной функцией почек

Умеренно тяжелая форма

- Протеинурия нефротического уровня с нормальной функцией почек

Тяжелая форма

- Протеинурия нефротического уровня в комбинации с нарушением функции почек (увеличение уровня сывороточного креатинина по меньшей мере на 30%)

Примечание: мягкая форма соответствует легкой форме, умеренно тяжелая форма соответствует средней степени тяжести.

лечения волчаночного гломерулонефрита (Е. М. Шилов, 2006).

Лечение волчаночного гломерулонефрита проводится обязательно с учетом степени тяжести. В **табл. 82.7** представлены степени тяжести волчаночного нефрита (Е. М. Шилов, 2006).

Schwartz M. и соавт. (2002) указывают, что особое значение для больных СКВ с III и IV типами гломерулонефрита имеют индексы активности и хронизации, прогностически значимые для назначения адекватной терапии. Низкий индекс хронизации не влияет на исход болезни (Lewis E и соавт., 2001).

Подсчет индекса активности в баллах (0–24) осуществляется по 3-балльной системе оценки выраженности следующих изменений (Chan TM, 2005):

- пролиферации мезангиальных клеток (0–3+);
- инфильтрации лейкоцитами (0–3+);
- гиалиновых тромбов (депозитов) (0–3+);
- фибриноидного некроза и кариорексиса (0–3+) × 2;
- клеточных полулуний (0–3+);
- интерстициальных инфильтратов (0–3+).

Наличие кариорексиса и / или клеточных полулуний оценивается как выраженные изменения и их баллы удваиваются.

Баллы определяются в соответствии с процентом поражения тканевых структур при наличии признака:

- 1 балл: минимальные изменения или поражение менее 25 % клубочков;
- 2 балла: умеренные изменения или поражение 25–50 % клубочков;
- 3 балла: выраженные изменения или поражение более 50 % клубочков.

Определение индекса хронизации также проводится по 3-балльной системе на основании оценки выраженности следующих признаков:

- гломерулосклероза (0–3+);

Таблица 82.8. Рекомендуемые схемы терапии волчаночного нефрита

Индукционная терапия	Поддерживающая терапия
Пролиферативный волчаночный нефрит (легкая форма)	
- ГК 0,5-1 мг/кг в сутки в течение 4-6 нед. в виде монотерапии с последующим снижением до 0,125 мг/кг в сутки в течение 3 мес., или -ГК 0,5-1 мг/кг в сутки + азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг в сутки - При отсутствии эффекта в течение 3 мес. – более интенсивные схемы	- ГК 0,125 мг/кг в сутки в виде монотерапии, или - ГК 0,125 мг/кг в сутки + азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг в сутки
Пролиферативный волчаночный нефрит (умеренная тяжесть)	
- ГК в дозе 0,5 мг/кг в сутки + микофенолата мофетил (2 г/сут), или - ГК 0,5 мг/кг в сутки + азатиоприн, или - Циклофосфамид в/в ежемесячно (7 введений по 500-1000 мг/м2, в виде монотерапии или в комбинации с 1000 мг метилпреднизолона в/в) + ГК (0,5-1 мг/кг в сутки) внутрь, или - Циклофосфамид в/в 1 раз в 2 нед. (6 введений по 500 мг (суммарно 3 г) + метилпреднизолон 500-1000 в/в) + ГК 0,5 мг/кг/сут внутрь	- Микофенолата мофетил 1,5-1 г/сут + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки, или - Азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг в сутки + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки, или - Циклофосфамид в/в ежеквартально 500-1000 мг/м^2 в сочетании + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки
Пролиферативный волчаночный нефрит (тяжелая форма)	
- ГК 1 мг/кг в сутки + ежемесячное введение циклофосфамида 500-1000 мг/м2 + 1000 мг метилпреднизолона (в течение 6-12 мес.), или - ГК 1 мг/кг в сутки + микофенолата мофетил 2-3 г/сут, или - ГК 1 мг/кг в сутки + ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в капельно 1 раз в неделю (4 введения)	- Циклофосфамид ежеквартально 500-100 мг/м^2 в течение года + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки, или - Микофенолата мофетил 2 г/сут + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки, или - Азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки) + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки
Мембранозный нефрит (легкая форма)	
- ГК 0,5-1 мг/кг/сут, или - ГК 0,5-1 мг/кг/сут + азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки)	- ГК 0,125 мг/кг в сутки в виде монотерапии, или - ГК 0,125 мг/кг в сутки + азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки)
Мембранозный нефрит (умеренная и тяжелая формы)	
- Циклофосфамид внутривенно 1 раз в 2 нед. (№ 6) в виде монотерапии + ГК внутрь, или - ГК 0,5-1 мг/кг в сутки + циклоспорин (3-5 мг/кг в сутки), или - ГК 0,5-1 мг/кг в сутки + азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки), или - ГК 0,5-1 мг/кг/сут + микофенолата мофетил 1,5-2 г/сут	- ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки в виде монотерапии, или - ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки + азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки)

Примечание: ГК – глюкокортикостероиды.

- фиброзных полулуний (0–3+);
- атрофии канальцевого эпителия (0–3+);
- интерстициального фиброза и склероза (0–3+).

10-летняя выживаемость составляет 60 % при индексе активности ≥ 12 баллов; если число баллов меньше 12, она возрастает до 80 %. Более четкие различия установлены при анализе индекса хронизации и 10-летней выживаемости больных — при 4 и более баллах она составляет 32 %, при 2–3 баллах — 68 %, а при 1 балле и менее — 100 %.

Н. Г. Клюквина, Е. Л. Насонов (2008) рекомендуют следующие *схемы дифференцированного лечения гломерулонефрита* (**табл. 82.8**).

В **табл. 82.9** представлены *схемы лечения обострения волчаночного гломерулонефрита* (Г. Г. Клюквина и Е. Л. Насонова, 2008).

При отсутствии возможности верификации морфологического варианта волчаночного гло-

https://t.me/medknigi

Таблица 82.9. Рекомендуемые схемы при обострении волчаночного нефрита

Обострение	Основная схема	Альтернативная схема
Нефритическое		
Легкое: активный мочевой осадок, протеинурия <2 г/сут, нормальный уровень сывороточного креатинина *Умеренное:* активный мочевой осадок, протеинурия >2 г/сут, нормальный уровень сывороточного креатинина	Высокие дозы глюкокортикоидов внутрь (при отсутствии достижения ремиссии в течение 8 недель – переход на более активные схемы)	Глюкокортикоиды + ММФ Глюкокортикоиды + АЗА
Тяжелое: активный мочевой осадок, протеинурия >2 г/сут, увеличение уровней сывороточного креатинина на 30% и более менее чем за 6 мес.	Ежемесячное введение метилпреднизолона и циклофосфамида + высокие дозы глюкокортикоидов внутрь	Глюкокортикоиды + ММФ Глюкокортикоиды + ритуксимаб Глюкокортикоиды + АЗА
Протеинурическое		
Тяжелое (протеинурия >3 г/сут)	Высокие дозы глюкокортикоидов	Глюкокортикоиды + ММФ Глюкокортикоиды + АЗА Глюкокортикоиды + циклофосфамид в/в один раз в 2 недели (3 г)
Умеренное (протеинурия <3 г/сут)	Средние дозы глюкокортикоидов	Глюкокортикоиды + АЗА Глюкокортикоиды + циклоспорин А

Примечание: ММФ – микофенолата мофетил, АЗА – азатиоприн.

мерулонефрита (то есть при невозможности выполнить биопсию почки) можно проводить лечение в соответствии с вышеприведенной классификацией волчаночного гломерулонефрита И. Е. Тареевой (1976) и нижеприведенными рекомендациями.

Лечение быстропрогрессирующего гломерулонефрита

Лечение быстропрогрессирующего гломерулонефрита (морфологически — диффузный волчаночный гломерулонефрит или тяжелый очаговый гломерулонефрит, т. е. класс III или IV по морфологической классификации) проводится следующим образом:

- методом выбора является пульс-терапия циклофосфамидом. Его вводят внутривенно капельно в дозе 15–20 мг/кг массы тела с поправкой на концентрацию креатинина в сыворотке крови и скорость клубочковой фильтрации (при концентрации креатинина в сыворотке крови > 350 мкмоль/л и скорости клубочковой фильтрации < 50 мл/мин доза циклофосфамида уменьшается в 2 раза) с интервалом 3–4 недели в сочетании с терапией глюкокортикоидами. Пульс-терапию циклофосфамидом проводят ежемесячно в течение 6–7 месяцев (1 раз в месяц), а в последующем — в зависимости от клинико-лабораторных показателей. После достижения неполной ремиссии (уменьшение, но не полное исчезновение протеинурии, микрогематурии, исчезновение нефротического синдрома, значительное уменьшение, а иногда нормализация креатинина сыворотки крови) доза циклофосфамида может быть уменьшена (тем более, если имеется тенденция к снижению количества лейкоцитов в крови) и интервалы между введением циклофосфамида внутривенно могут быть увеличены (введение можно производить через 2 мес., затем — через 3 мес.) с последующей полной отменой после 7 или более пульсов. Невозможно назвать точно сроки длительности пульс-терапии циклофосфамидом, все определяется клинико-лабораторными особенностями заболевания, тяжестью и динамикой поражения почек;
- первый сеанс пульс-терапии циклофосфамидом следует сочетать с пульс-терапией метилпреднизолоном (внутривенно капельно вводят 1,0 г метилпреднизолона 1 раз в день в течение 3 дней) одновременно с назначением преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг/сут;
- при необходимости быстрого снижения принимаемой внутрь дозы преднизолона (в связи с побочными эффектами) и сохраняющейся высокой активности волчаночного нефрита можно повторить пульс-терапию метилпред-

https://t.me/medknigi

низолоном, после чего удается снизить дозу преднизолона, получаемого внутрь;

- при отсутствии осложнений глюкокортикостероидной терапии следует принимать преднизолон внутрь в течение 6–8 недель в суточной дозе 1 мг/кг/сут с постепенным ее снижением к 6 мес. до 20–30 мг/сут и в последующие 6 мес. — до поддерживающей дозы 5–10 мг/сут, которую следует принимать в течение 2–3, иногда 5 лет, а иногда пожизненно.
 При выполнении изложенных лечебных рекомендаций полная клинико-лабораторная ремиссия наступает через 1,5–2 года;
- Л. В. Козловская и Е. М. Шилов (2009) считают, что при быстром прогрессировании почечной недостаточности можно проводить плазмаферез (3 раза в неделю в течение 1–3 недель или 1 раз в 2–3 недели, всего 6–8 сеансов) с удалением плазмы в объеме 15–20 мл/кг и заменой ее в полном объеме свежезамороженной плазмой. Однако, как уже говорилось выше, единого мнения о необходимости проведения плазмафереза при волчаночном гломерулонефрите нет;
- при нарастании почечной недостаточности и необходимости гемодиализа его можно проводить на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии;
- при развитии ДВС-синдрома показаны инфузии свежезамороженной плазмы, сеансы плазмафереза, применение гепарина, ингибиторов фибринолиза (см. главу «Лечение ДВС-синдрома»);
- обязательна коррекция артериальной гипертензии. Гипотензивные препараты назначают с учетом функции почек. После нормализации уровня креатинина сыворотки крови или при незначительном его повышении можно возобновить лечение ингибиторами АПФ, но преимущественно препаратами с печеночной элиминацией (трандалаприл, спираприл), не противопоказаны недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), β-адреноблокаторы, петлевые диуретики (лазикс, фуросемид, торасемид).

Лечение медленнопрогрессирующего гломерулонефрита

Медленнопрогрессирующий гломерулонефрит является вариантом активного нефрита и, как было указано выше, может протекать с нефротическим синдромом или с выраженным мочевым синдромом, причем возможен любой морфологический вариант.

Медленнопрогрессирующий гломерулонефрит с нефротическим синдромом соответствует обычно диффузному или очаговому пролиферативному гломерулонефриту (класс III или IV) или мембранозному (класс V) и проявляется нефротическим синдромом (выраженные отеки, протеинурия > 3,0 г в сутки, микрогематурия, гипопротеинемия, гиперхолестеринемия, часто артериальная гипертензия).

Медленнопрогрессирующий гломерулонефрит с выраженным мочевым синдромом может иметь морфологическую основу одинаково часто в виде пролиферативного волчаночного нефрита и мезангиальных вариантов (классы II, III, IV).

Основные проявления медленнопрогрессирующего гломерулонефрита с выраженным мочевым синдромом следующие:

- микрогематурия (лишь у 2 % больных может быть макрогематурия);
- лейкоцитурия, причем в осадке мочи доминируют лимфоциты, в отличие, например, от пиелонефрита, где доминируют нейтрофилы;
- протеинурия от 0,5 до 3 г/сутки;
- артериальная гипертензия у ⩾ 50 % больных.

Если при медленнопрогрессирующем волчаночном гломерулонефрите морфологически определяется диффузный или очаговый гломерулонефрит (класс III, IV), лечение проводится так же, как при быстропрогрессирующем варианте, потому что при недостаточно активном лечении поражение почек может быстро прогрессировать.

При других морфологических вариантах (мезангиопролиферативном, мембранозном) лечение менее активно (более мягкое) и выглядит следующим образом: сочетанная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом в начале лечения с последующим назначением преднизолона в дозе 0,5 мг/кг/сут или преднизолон в дозе 50–60 мг/сут + циклофосфамид в дозе 100–150 мг/сут внутрь в течение 2–3 месяцев. Затем суточные дозы преднизолона снижают до 20–30 мг, а циклофосфамида до 100–50 мг/сут (или заменяют его азатиоприном в той же дозе) и продолжают лечение до достижения ремиссии.

Если отсутствует морфологическая верификация варианта волчаночного гломерулонефрита, то показаниями к изложенной выше активной терапии служат нефротический синдром, выраженная эритроцитурия, артериальная гипертензия, нарушение азотовыделительной функции почек.

При гломерулонефрите с изолированной протеинурией (не > 1,0 г/сут), незначительной эритроцитурией возможна монотерапия преднизолоном 50–60 мг/сут, но если при такой терапии мочевой

синдром сохраняется > 8 недель, необходимо добавить цитостатики.

В последние годы в случае резистентности люпус-нефрита к терапии, основой которой являются глюкокортикостероиды и циклофосфамид, стали более широко применять микофенолата мофетил, циклоспорин и ритуксимаб.

Показанием к отмене иммунодепрессантной терапии является отсутствие признаков активности нефрита (протеинурия < 0,5 г/сут без эритроцитурии) и серологических признаков активности СКВ не менее 2 лет.

При развитии терминальной стадии хронической почечной недостаточности (она наблюдается у 10–20 % больных волчаночным гломерулонефритом) возникает необходимость проведения гемодиализа или трансплантации почки.

Больным, находящимся на гемодиализе, необходимо продолжать иммуносупрессивную терапию в связи с сохранением активности воспалительного процесса в почках при терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

Пересадка почки производится больным в терминальной стадии хронической почечной недостаточности с развернутой клинической картиной уремии. Обязательным условием является отсутствие признаков активности системной красной волчанки.

Лечение поражений кожи

Основными лечебными мероприятиями при волчаночном поражении кожи являются:
- пользование солнцезащитными кремами;
- прием гидроксихлорохина (плаквенила) 400 мг/сут;
- прием малых доз преднизолона (7,5–10 мг/сут);
- использование глюкокортикоидсодержащих мазей или кремов, за исключением тех, которые содержат фторированные кортикостероиды в связи с риском атрофии кожи;
- при генерализованном поражении кожи, резистентном к комбинированной терапии гидроксихлорохином и малыми дозами преднизолона, применяют азатиоприн 2 мг/кг/сут или метотрексат (7,5–15 мг/нед);
- при генерализованном кожном васкулите или буллезном поражении кожи показано болюсное введение внутривенно циклофосфамида (0,5–1,0 г/м^2) в сочетании с метилпреднизолоном (1 г). При неэффективности проводится синхронная интенсивная терапия (см. выше раздел «Интенсивная терапия»).

Лечение артралгий и артритов

Для лечения суставного синдрома (артралгий, артритов) рекомендуются:
- низкие дозы преднизолона (≤ 10 мг/сут);
- гидроксихлорохин (200–400 мг/сут);
- нестероидные противовоспалительные препараты (при развитии антифосфолипидного синдрома селективные ЦОГ-2 ингибиторы назначать весьма осторожно, а лучше не назначать в связи с их способностью повышать агрегацию тромбоцитов);
- при наличии устойчивости к лечению преднизолоном, гидроксихлорохином и нестероидными противовоспалительными препаратами — назначить метотрексат (7,5–15 мг/нед).

Лечение полисерозита (плеврита, перикардита)

- Преднизолон в дозе 0,25–5 мг/кг/сут;
- нестероидные противовоспалительные препараты;
- при неэффективности вышеизложенных мероприятий — пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с приемом азатиоприна;
- при частых рецидивах полисерозита — введение внутривенно иммуноглобулина (0,5 г/кг в течение 5 дней подряд).

Лечение пневмонита

Для лечения волчаночного пневмонита рекомендуются:
- пульс-терапия метилпреднизолоном (1 г метилпреднизолона внутривенно капельно 1 раз в день 3 дня) с циклофосфамидом (0,75–1,0 г/м^2 внутривенно капельно 1 раз в 1-й или 2-й день введения метилпреднизолона) с последующим назначением преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут;
- при геморрагическом альвеолите проводится синхронная интенсивная терапия с использованием плазмафереза с обязательным замещением удаленной плазмы свежезамороженной плазмой с последующим введением метилпреднизолона внутривенно капельно 1,0 г и циклофосфамида внутривенно капельно в дозе 1000 мг.

Сеансы плазмафереза проводятся ежедневно или через день вплоть до купирования легочных кровотечений, циклофосфамид назначается внутривенно капельно 1 раз в неделю (суммарно не более 3,0 г), метилпреднизолон — по 1000 мг ежедневно.

Лечение аутоиммунной гемолитической анемии

- Преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг/сут;
- при выраженном (до уровня менее 70 г/л) и быстром снижении гемоглобина проводится классическая пульс-терапия метилпреднизолоном (1,0 г метилпреднизолона внутривенно капельно ежедневно 3 дня подряд);
- при неэффективности глюкокортикостероидной терапии — азатиоприн (имуран) в суточной дозе 2–3 мг/кг/сут или микофенолата мофетил 2 г/сут;
- при тяжелой и быстро прогрессирующей гемолитической анемии, рефрактерной к глюкокортикостероидной терапии — циклофосфамид в дозе 0,75–1,0 г/м^2, ритуксимаб.

Лечение тромбоцитопении

Лечение тромбоцитопении назначается при падении количества тромбоцитов ниже 50×10^9/л):
- преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг/сут;
- при быстром падении количества тромбоцитов — классическая пульс-терапия метилпреднизолоном (1,0 г внутривенно капельно ежедневно 3 дня подряд);
- при отсутствии в течение 1 недели эффекта на фоне глюкокортикостероидной терапии — пульс-терапия циклофосфамидом (1,0 г внутривенно капельно) или азатиоприн в дозе 2–3 мг/кг/сут (циклофосфамид предпочтительнее при наличии люпус-нефрита);
- при неэффективности иммуносупрессивной терапии, резко выраженной тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее 25×10^9/л) и наличии геморрагического синдрома назначается внутривенно иммуноглобулин (0,5 г/кг/сут в течение 3–5 дней подряд);
- при развитии тромботической тромбоцитопенической пурпуры производится плазмаферез в сочетании с введением свежезамороженной плазмы и пульс-терапией метилпреднизолоном.

Лечение лейкопении

Лейкопения при СКВ специального лечения не требует. При развитии агранулоцитоза показана пульс-терапия метилпреднизолоном (в/в капельно 1,0 г метилпреднизолона три дня подряд).

Лечение нейропсихических нарушений

Поражение нервной системы — тяжелое проявление системной красной волчанки. Клинико-морфологические проявления поражения нервной системы (нейролюпуса) разнообразны.

Часто развивается судорожный синдром вплоть до эпистатуса. Выраженные судороги могут быть связаны с продукцией нейротропных антител и являются неблагоприятным прогностическим фактором. Как правило, судороги предшествуют развитию церебральной комы.

У 10–15 % больных системной красной волчанкой развивается нейропатия с поражением черепно-мозговых нервов. Особенно плохой прогноз — при поражении черепно-мозговых нервов и нарушении зрения.

У 1–2 % больных развивается поперечный миелит с такими проявлениями как параплегия с нарушением функции тазовых органов и потерей чувствительности. Смертность при поздней диагностике миелита может достигать 90–100 %.

Принято считать, что в основе поражения спинного мозга лежит васкулит. Другие проявления нейролюпуса — это сильные головные боли (напоминают мигрень), психические и интеллектуальные расстройства, асептический менингит.

При отсутствии угрожающих жизни состояний (комы, поперечного миелита, эпистатуса) можно проводить лечение преднизолоном внутрь в суточной дозе 1 мг/кг/сут в сочетании с циклофосфамидом (ежемесячно внутривенно капельно 0,5–1,0 г/м^2 поверхности тела). При наличии противопоказаний к циклофосфамиду или при развитии его побочных эффектов используют азатиоприн в суточной дозе 2–3 мг/кг/сут.

При развитии угрожающих жизни состояний (кома, поперечный миелит, эпистатус) показана синхронная интенсивная терапия, которую С. К. Соловьев и соавт. (2001) рекомендуют проводить следующим образом. Плазмаферез проводится ежедневно или через день до купирования угрожающей ситуации (обычно не более 5–7 сеансов), после каждого сеанса вводится от 500 до 1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно, а циклофосфамид – внутривенно капельно до 2000 мг на курс. В дальнейшем показано проведение плазмафереза 1 раз в 2–3 месяца синхронно с 1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно и 1000 мг циклофосфамида внутривенно капельно.

При прогрессирующей нейропатии проводятся 3 плазмафереза с интервалами в 2–3 дня синхронно с внутривенным капельным введением 1000 мг метилпреднизолона после каждой процедуры плазмафереза и внутривенно капельно 1000 мг циклофосфамида после 3-го плазмафереза. Далее 1 процедура плазмафереза синхронно с внутривенным капельным введением 1000 мг преднизолона и 1000 мг циклофосфамида проводится ежемесяч-

но в течение 4–6 месяцев. В последние годы при угрожающих жизни поражениях нервной системы (кома, поперечный миелит, эпилептический статус) стали применять ритуксимаб.

Беременность и системная красная волчанка

Как указывает М. М. Иванова (2004), беременность и роды у больных СКВ протекают обычно нормально. Для профилактики возможных осложнений во время беременности и родов необходимо обязательное соблюдение двух условий:

- перед зачатием активность волчанки должна быть подавлена (то есть зачатие должно проходить только в неактивном периоде заболевания);
- поддерживающую дозу преднизолона к моменту родов и в послеродовом периоде надо увеличить на 25 %.

Согласно национальному Российскому руководству по ревматологии (2008), необходимо принимать во внимание следующие обстоятельства:

- беременным с системной красной волчанкой противопоказаны циклофосфамид и метотрексат в связи с тератогенным влиянием на плод;
- не следует применять нестероидные противовоспалительные препараты (за исключением аспирина);
- гидроксихлорохин (плаквенил) не оказывает неблагоприятного влияния на плод и его можно применять во время беременности (он способствует уменьшению частоты и выраженности обострений заболевания);
- глюкокортикостероиды не влияют неблагоприятно на плод и их целесообразно принимать в дозе менее 10 мг/сут для профилактики обострений системной красной волчанки;
- при обострении системной красной волчанки во время беременности можно увеличить дозу преднизолона, при очень выраженном обострении при необходимости можно провести даже пульс-терапию метилпреднизолоном;
- в случае развития выраженной тромбоцитопении возможно внутривенное введение иммуноглобулина.

Следует отметить, что беременность должна быть планируемая. Необходимо избегать абортов, в качестве контрацептивов применять механические средства (презерватив). Нельзя пользоваться гормональными противозачаточными средствами (они могут вызвать обострение заболевания и развитие флебитов и тромбозов). Нежелательна беременность при поражении почек.

Прогноз

Прогноз при системной красной волчанке остается по-прежнему серьезным, хотя, конечно, улучшился, о чем свидетельствуют данные о том, что 5-летняя выживаемость составляет 80–90 %, 10-летняя — 70–80 %, 20-летняя — 60 %. Однако смертность при системной красной волчанке в 3 раза выше, чем в популяции в целом. Первое место среди причин смерти занимает сердечно-сосудистая патология (инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, инсульт), далее следуют вторичные инфекции с тяжелым поражением легких, мочевыводящих путей, мягких тканей (флегмоны) и кожи (И. В. Рогова и соавт., 2009). Частой причиной смерти остается волчаночный гломерулонефрит.

К факторам риска неблагоприятного прогноза относятся: гломерулонефрит (особенно быстропрогрессирующий), тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, мужской пол, начало болезни до 20 лет, сопутствующий антифосфолипидный синдром, трудно купируемая высокая степень активности, присоединение инфекции (особенно тяжело протекающей пневмонии, сепсиса).

Диспансеризация

Большей частью окончательный диагноз системной красной волчанки ставится в стационаре, там же больной проходит полное обследование, затем результаты обследования и рекомендации по лечению передаются в поликлинику.

Диспансеризация больных системной красной волчанкой осуществляется в поликлинике врачом-ревматологом, а при его отсутствии — участковым терапевтом или врачом общей практики.

Целями диспансеризации являются: постоянное динамическое наблюдение за течением заболевания, своевременная диагностика обострения и появления новых осложнений, продолжение лечения, рекомендованного в стационаре, для поддержания ремиссии, своевременная экспертиза нетрудоспособности.

Частота наблюдений врачом: при минимальной активности — 2 раза в год, при II степени активности — 4 раза в год, при III степени активности ставится, как правило, вопрос о стационарном лечении.

ЛОР-врач, стоматолог, гинеколог, офтальмолог осматривают больных 2 раза в год; невропатолог, психиатр — по показаниям. Если у больного имеется волчаночный гломерулонефрит, необходимо посещать нефролога в течение первого года после

наступления ремиссии ежемесячно, в дальнейшем — ежеквартально.

Перечень и частота необходимых лабораторных и инструментальных исследований:

- клинический анализ крови общий (с подсчетом количества тромбоцитов), анализ мочи — 4–6 раз в год, однако больным с волчаночным нефритом общий анализ крови и мочи делаются 1 раз в месяц; при лечении цитостатиками — 1 раз в месяц;
- биохимический анализ крови с определением содержания билирубина, аминотрансфераз, общего белка и белковых фракций, холестерина, креатинина, мочевины, кальция, калия, натрия, хлоридов — 2 раза в год, у больных с волчаночным нефритом — 1 раз в 3 месяца;
- иммунологический анализ крови с определением иммуноглобулинов и их классов, количества В- и Т-лимфоцитов и их субпопуляций, антител к ДНК, антинуклеарного фактора, антител к кардиолипину — 2 раза в год, а при наличии волчаночного нефрита — 1 раз в 3 месяца;
- рентгенография органов грудной клетки — 1 раз в год;
- ЭКГ — 2 раза в год;
- эхокардиография, УЗИ органов брюшной полости и почек — 1 раз в год;
- денситометрия костей — 1 раз в год (для выявления остеопороза в связи с длительным приемом глюкокортиостероидов);
- ФГДС — 1 раз в полгода для выявления эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны (при длительном лечении глюкокортикостероидными препаратами);
- при планировании беременности — обязательный осмотр гинеколога.

Ключевые положения Рекомендаций EULAR (Европейской Антиревматической лиги) по лечению СКВ (2007)

1. Прогноз

У больных системной красной волчанкой появление новых клинических проявлений (кожные сыпи, артриты, серозиты, неврологические симптомы, судороги, психозы), рутинные лабораторные (общий анализ крови, креатинин сыворотки, протеинурия и исследование осадка мочи) и иммунологические тесты (уровень С3-комплемента, антитела к ДНК, антитела к антигенам Ro/SSA, La/SS-B, фосфолипидам, рибонуклеопротеинам) могут прогнозировать исход болезни и вовлечение жизненно важных органов и, таким образом, должны учитываться при обследовании пациентов. Магнитно-резонансная томография головного мозга и биопсия почек могут дать дополнительную прогностическую информацию и должны быть применены у отдельных больных.

2. Мониторинг

Новые клинические проявления, такие как характер, количество, тип кожных высыпаний, артриты, серозиты, неврологические проявления (судороги, психозы), лабораторные тесты (общий анализ крови), иммунологические тесты (уровни С3/С4-комплемента, анти-С1q, антитела к двуспиральной ДНК) и индекс общей активности могут быть полезны для контроля и наблюдения за пациентами с СКВ.

3. Сопутствующие заболевания

Пациенты с СКВ имеют повышенный риск сопутствующих заболеваний, обусловленных самой СКВ или ее лечением. К этим заболеваниям относятся инфекции (мочевыводящих путей, другие инфекции), атеросклероз, артериальная гипертензия, дислипидемии, сахарный диабет, остеопороз, аваскулярный некроз, злокачественные заболевания (особенно не-Ходжкинская лимфома). Необходимо минимизировать факторы риска и высокую степень подозрения путем обследования и диспансерного наблюдения больных.

4. Лечение

В лечении больных СКВ без признаков поражения жизненно важных органов могут быть использованы антималярийные и/или глюкокортикоидные препараты, оказывающие благоприятное влияние. Нестероидные противовоспалительные препараты можно с осторожностью применять короткий период времени пациентам с низким риском осложнений при лечении этими препаратами. При отсутствии ответа на проводимую терапию глюкокортикостероидами или невозможности снижения дозы глюкокортикоидов до поддерживающей в течение длительного времени следует подключать к лечению иммуносупрессивные препараты, такие как азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат.

5. Вспомогательная терапия

Фотопротекция целесообразна у больных с кожными поражениями и должна применяться. Модификация образа жизни (прекращение курения, контроль массы тела, физические упражнения) оказывает благоприятное влияние на пациента и должна быть рекомендована. В зависимости от индивидуально проводимого лечения и клинической ситуации другие

https://t.me/medknigi

лекарства (малые дозы аспирина, препараты кальция и витамина D, бифосфонаты, статины, гипотензивные средства (включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) могут быть рассмотрены и применены. Эстрогены (оральные контрацептивы, гормональная заместительная терапия) могут применяться, но необходимо учитывать имеющийся риск.

6. **Волчаночное поражение нервной системы, психоневрологические проявления**

У больных СКВ с психоневрологической симптоматикой диагностическое обследование (клиническое, лабораторное, психоневрологическое, визуализирующее) должно быть таким же, как в общей популяции больных с подобными психоневрологическими проявлениями. Больные СКВ с тяжелыми психоневрологическими проявлениями (неврит зрительного нерва, острое помутнение сознания, кома, черепномозговая или периферическая полинейропатия, психоз, поперечный миелит) в связи с их воспалительной природой должны получать иммуносупрессивную терапию.

7. **Беременность у больных с СКВ**

Беременность оказывает различное влияние на течение волчанки у матери и на плод.

А) Мать. Женщины с СКВ не отличаются по фертильности от здоровых женщин. Беременность может спровоцировать увеличение активности заболевания, но это повышение активности обычно небольшое. Женщины с волчаночным гломерулонефритом и наличием антифосфолипидных антител имеют высокий риск развития преэклампсии и должны наблюдаться исключительно внимательно.

Б) Плод. СКВ может оказывать различное влияние на плод, особенно если мать страдает волчаночным нефритом, имеет антифосфолипидные антитела, анти-Ro и/или анти-La-антитела. В этих условиях увеличивается риск выкидыша, задержки внутриутробного развития плода, преждевременных родов, рождения мертвого плода, полной поперечной блокады сердца новорожденных. Преднизолон, гидроксихлорохин и низкие дозы аспирина могут приниматься во время беременности при волчанке. Противопоказан прием циклофосфана, метотрексата, микофенолата мофетила. Безопасность азатиоприна окончательно не доказана.

8. **Антифосфолипидный синдром**

Пациентам с СКВ с антифосфолипидными антителами необходимо рекомендовать малые дозы аспирина для предупреждения тромбозов и для профилактики потери беременности. Необходимо учитывать и другие факторы риска тромбозов. Эстрогенсодержащие препараты повышают риск тромбозов. У небеременных женщин с СКВ и вторичным антифосфолипидным синдромом длительный прием внутрь непрямых антикоагулянтов эффективно предупреждает тромбозы. У беременных женщин с СКВ и вторичным антифосфолипидным синдромом комбинированное применение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина и аспирина уменьшает риск потери беременности и тромбозов.

9. **Волчаночный нефрит**

Биопсия почек, анализ осадка мочи, протеинурия, оценка функции почек независимо друг от друга могут быть предикторами эффективности лечения, но все эти исследования должны интерпретироваться комплексно. Изменения в иммунологических тестах (антитела к двуспиральной ДНК, С3-фракция комплемента) имеют ограниченное значение в качестве предикторов ответа на лечение и могут использоваться только для получения дополнительной информации.

У пациентов с пролиферативным волчаночным нефритом глюкокортикостероиды вместе с иммуносупрессивными препаратами эффективно противостоят прогрессированию нефрита до конечной стадии. Долговременную эффективность продемонстрировали только режимы, основанные на циклофосфамиде, которые тем не менее ассоциируются с выраженными побочными эффектами. В краткосрочных и среднедлительных схемах микофенолата мофетил продемонстрировал по крайней мере сходную эффективность с пульс-терапией циклофосфамидом и более благоприятный профиль в плане токсичности. Недостаточный ответ пациента на проводимую в течение 6 месяцев терапию требует интенсификации лечения. Обострения во время ремиссии малохарактерны и требуют тщательного купирования.

10. **Конечная стадия поражения почек**

Методом выбора лечения конечной стадии хронической почечной недостаточности являются гемодиализ и трансплантация почки, приживаемость трансплантата сравнима с таковой у лиц, не страдающих СКВ или сахарным диабетом.

83 Лечение дерматомиозита / полимиозита

Воспалительные миопатии — группа хронических заболеваний, основным проявлением которых является прогрессирующая мышечная слабость проксимальных отделов конечностей, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры (О. А. Антелава, И. Б. Бондаренко, А. Н. Хитров, Е. Л. Насонов, 2009).

Наиболее распространенной **классификацией воспалительных миопатий** является *классификация Bohan и Peter, модифицированная Miller* (1994):

1. Первичный идиопатический полимиозит.
2. Первичный идиопатический дерматомиозит (полимиозит с поражением кожи).
3. Ювенильный полимиозит (дерматомиозит).
4. Миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани (перекрестный синдром).
5. Миозит, сочетающийся со злокачественными опухолями.
6. Миозит с внутриклеточными включениями.
7. Другие формы воспалительных миопатий:
 - гранулематозный миозит,
 - эозинофильный миозит,
 - миозит при васкулитах,
 - орбитальный миозит (глазных мышц),
 - фокальный (узелковый) миозит,
 - оссифицирующий миозит.

Кроме того, выделяют также: миопатии, связанные с инфекцией; миопатии, связанные с воздействием лекарственных средств и токсинов.

В данной главе идет речь о лечении **первичного идиопатического дерматомиозита**.

Частота дерматомиозита (полимиозита) колеблется от 2 до 10 случаев на 1 млн. населения в год. Женщины болеют приблизительно в 2 раза чаще.

Этиология идиопатического дерматомиозита окончательно не известна. Предполагается возможная роль персистирования вируса в пораженных мышцах. Подтверждена роль наследственно-генетической предрасположенности. Около 20—30 % всех случаев дерматомиозита обусловлены злокачественным новообразованием (наиболее часто это рак легкого, кишечника, предстательной железы, яичника, а также гемобластозы), особенно в возрасте старше 50—60 лет.

В патогенезе дерматомиозита (полимиозита) основными являются следующие факторы:

- синтез большого количества миозитспецифических антител, направленных против цитоплазматических белков и рибонуклеиновых кислот мышечной ткани; эти аутоантитела можно подразделить на 4 группы:
 1) антитела к аминоацилсинтетазам транспортной РНК (антисинтетазные антитела), катализирующие связывание отдельных аминокислот с соответствующей транспортной РНК; в настоящее время описано 8 антисинтетазных антител (Betteridge и соавт., 2007);
 2) антитела к частицам сигнального распознавания (SRP), они угнетают перенос вновь синтезированных белковых молекул к эндоплазматическому ретикулуму — неантисинтетазные цитоплазматические антитела;
 3) антинуклеарные (антиядерные) антитела, направленные против белково-ядерного комплекса (анти-Mi-2);
 4) антитела к фактору элонгации 1-альфа, который способствует перемещению миноацил-тРНК к рибосомам и перемещению вдоль полисомы;
- формирование иммунных комплексов, состоящих из аутоантигена (аутоантигенами могут быть поврежденные под влиянием этиологического фактора миоциты, клетки эндотелия) и миозитспецифических антител с последующим откладыванием их в мышцах, коже, сосудах и развитием в них иммунного воспаления;
- развитие Т-клеточной цитотоксичности против мышечных клеток;
- гиперпродукция Т-лимфоцитами, макрофагами провоспалительных цитокинов (ИЛ-1α, ИЛ-1β) и трансформирующего фактора роста-β; экспрессия этих цитокинов выявлена в большом количестве в мышечной ткани при дерматомиозите, полимиозите и миозите с включениями;
- прямое токсическое воздействие на мышцы у больных с опухолевым (паранеопластическим) полимиозитом наряду с влиянием вышеперечисленных патогенетических факторов.

Диагностические критерии

Диагностические критерии дерматомиозита (Tanimoto и соавт., 1995):

1. Кожные критерии (поражение кожи):
 а) гелиотропная сыпь (пурпурно-красная эритема с отеком в области верхних век);

б) признак Готтрона (пурпурно-красная, шелушащаяся, атрофическая эритема или пятна на разгибательной поверхности суставов пальцев кистей);

в) эритема на разгибательной поверхности суставов конечностей (слегка возвышающаяся, пальпируемая эритема над локтевыми и коленными суставами).

2. Слабость проксимальных отделов мышц верхних и нижних конечностей и туловища.
3. Повышение уровня креатинфосфокиназы или альдолазы в сыворотке крови.
4. Боль в мышцах при надавливании или спонтанная.
5. Миогенные изменения при электромиографии (короткие, полифазные потенциалы моторных единиц со спонтанными потенциалами фибрилляции).
6. Обнаружение анти-Jo-1 (антител к гистидин-тРНК-синтетазе).
7. Недеструктивный артрит или артралгии.
8. Признаки системного воспаления (лихорадка > 37°С, увеличение в сыворотке концентрации СРБ или увеличение СОЭ> 20 мм/час по Вестергрену).
9. Морфологические изменения, соответствующие воспалительному миозиту (воспалительные инфильтраты в скелетных мышцах с дегенерацией или некрозом мышечных волокон: активный фагоцитоз или признаки активной регенерации).

Диагноз дерматомиозита устанавливают при наличии по крайней мере одного кожного изменения и не менее 4 других признаков (из пунктов 2–9); чувствительность критериев диагноза 94,1 %, специфичность 90,3 %.

Диагноз полимиозита устанавливают при наличии не менее 4 признаков, перечисленных в пунктах 2–9; чувствительность критериев 98,9 %, специфичность 95,2 %.

Верхняя граница нормы СОЭ по Вестергрену зависит от возраста и рассчитывается по формуле:

- *женщины:* СОЭ мм/час = (возраст в годах+10)/2
- *мужчины:* СОЭ мм/час = возраст в годах / 2.

Диагностическое значение определения в сыворотке крови различных типов антител при дерматомиозите

Определение в сыворотке крови титров *миозитспецифических антител* имеет большое значение как для диагностики дерматомиозита (полимиозита), так, в ряде случаев, и для прогноза эффективности лечения заболевания, в частности, глюкокортикостероидами.

Согласно классическим исследованиям Miller F. (1993), Као А. и соавт. (2004), Schmerling R. (2005), определение титров миозитспецифических антител имеет следующее значение:

- определение антител к аминоацилсинтетазам транспортной РНК (антисинтетазных антител), в первую очередь к гистидинсинтетазе — (анти-Jo-1) — диагностический маркер дерматомиозита (полимиозита), а также лабораторный маркер «антисинтетазного синдрома» (см. далее), который развивается при дерматомиозите (полимиозите);
- антитела к частицам сигнального распознавания (анти-SRP) обнаруживаются только у больных полимиозитом с острым началом, тяжелым течением, кардиомиопатией и плохим ответом (низкой эффективностью) на лечение глюкокортикостероидами;
- высокие титры антител к белково-ядерному комплексу (антитела к Mi-2) — диагностический признак классического дерматомиозита с высокой эффективностью лечения глюкокортикостероидами (стероидчувствительный дерматомиозит) с благоприятным прогнозом. Этот иммунологический вариант дерматомиозита очень редко бывает связан с опухолью;
- антитела к неидентифицированному фактору трансляции (анти-K J) — обнаруживаются в высоких титрах при полимиозите, феномене Рейно, интерстициальном поражении легких.

Определенное значение придается также обнаружению в крови так называемых *миозитассоциированных* (но не миозитспецифических) *антител*, в частности, антител к Pm-Scl-антигену (анти-PM-Scl), этот антиген относится к нуклеолярному протеиновому комплексу. Появление анти-PM-Scl особенно характерно и часто ассоциируется с вариантом смешанного соединительнотканного заболевания, включающего признаки системной склеродермии, полимиозита и поражение почек.

У больных дермато(поли)миозитом могут обнаруживаться и другие миозитассоциированные (но не миозитспецифические) антитела, а также тканеспецифические (но не миозитспецифические антитела): к миозину, миоглобулину, тиреоглобулину, фосфолипидам и др.

В табл. 83.1 представлены различные типы антител при дерматомиозите и их клинические ассоциации.

Таблица 83.1. Типы антител при дермато/полимиозите и их клинические ассоциации (О.А.Антелава, Е.Л.Насонов, 2008, с изменен.)

Антитела	Антигены	HLA	Клинические ассоциации
Миозитспецифические антитела			
Анти-Jo-1	Гистидил-тРНК-синтетаза	DR3, DRw52, DR B11*0501	Острый тяжелый чаще полимиозит, чем дерматомиозит; интерстициальные заболевания легких (фиброзирующий альвеолит) Лихорадка (50-70%) Симметричный неэрозивный артрит (57-100%)
Анти-PL-7	Треонил-тРНК-синтетаза	DRw52	Феномен Рейно (60%) Склеродактилия «Рука механика» (20-70%) Клинические особенности: дебют чаще весной, неполный «ответ» на ГК, частые обострения на фоне снижения дозы ГК, прогноз неблагоприятный, пятилетняя выживаемость – 70%
Анти-PL-12	Аланил-т-РНК-синтетаза	DRw52	
Анти-OJ	Изолейцил-тРНК-синтетаза	DRw52	
Анти-EJ	Глицил-тРНК-синтетаза	DRw52	
Анти-KS	Аспарагинил-тРНК-синтетаза	DRw52	
Антитела к частицам сигнального распознавания	Частицы сигнального распознавания	DR5 DRw52	Тяжелый полимиозит, поражение сердца, плохой «ответ» на ГК, высокая смертность
Анти-Mi-2	220 кДа ядерный белковый компонент, который участвует в активации транскрипции	DR7 DRw52	Классический дерматомиозит, яркие типичные кожные изменения («декольте», «шаль», папулы Готтрона), хороший ответ на ГК
Анти-MAS	Т-РНК-связывающий белок	DRw52	Полимиозит, развившийся после алкогольного рабдомиолиза
Анти-Fer	Фактор элогнации	–	Миозит (малоизучен, обнаруживают менее чем у 1%)
Анти-KJ	Неидентифицированный фактор трансляции	DRw52	Полимиозит, интерстициальные заболевания легких и феномен Рейно
Группа серонегативных по МСА больных			Гетерогенная группа пациентов
Миозитассоциированные антитела			
Анти-PM-Scl	Нуклеолярный протеиновый комплекс	DR3	Перекрестный синдром полимиозит/ССД
Анти-Ku	ДНК-связывающий белок	–	Перекрестный синдром полимиозит/ССД
Анти-U2-RNP	U2 малый рибонуклеопротеин	–	
Анти-U1-RNP	U1 малый рибонуклеопротеин	–	Перекрестные синдромы миозита (в том числе в рамках СЗСТ)
Анти-U3-RNP	U3 малый рибонуклеопротеин	–	
Анти-Ro/SS-A	Частица РНК-белка	–	Клиническая картина полимиозита/ дерматомиозита при СКВ и синдроме Шёгрена
Анти-La/SS-B	РНК-протеин		
Анти-Smith	Smith-антиген		Ассоциация с СКВ

Примечания: МСА – миозитспецифические антитела, СКВ – системная красная волчанка, ГК – глюкокортикостероиды, СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани, ССД – системная склеродермия

https://t.me/medknigi

Морфологическое исследование кожно-мышечного лоскута

Морфологическое исследование кожно-мышечного лоскута (биоптата) издавна считается золотым стандартом диагностики дермато/полимиозита. Исследовать предпочтительнее биоптат мышцы, отчетливо вовлеченный в патологический процесс. Принято считать, что биопсию мышцы следует выполнять даже при наличии характерных клинических, лабораторных и инструментальных данных (В. А. Насонова, Е. Л. Насонов, 2007).

Характерные **морфологические признаки полимиозита:**

- инфильтрация мышечной ткани лимфоцитами, локализующимися в эндомизии;
- некроз и фагоцитоз продуктов распада мышечных фибрилл;
- регенерация мышечных волокон;
- в поздней стадии заболевания атрофия мышечных фибрилл, замещение мышц жировой тканью, развитие соединительной ткани.

Характерные **морфологические признаки дерматомиозита:**

- инфильтрация мышечной ткани лимфоцитами преимущественно вокруг фасций и кровеносных сосудов;
- признаки поражения сосудов преимущественно микроциркуляторного русла (отек, гиперплазия, вакуолизация, дегенерация, некроз эндотелиоцитов, капиллярные тромбозы);
- в поздней стадии заболевания атрофия мышечных фибрилл, замещение мышц жировой тканью, развитие соединительной ткани.

Клинико-диагностические особенности некоторых других воспалительных миопатий

Миозит с внутриклеточными включениями

Миозит с внутриклеточными включениями характеризуется наличием в биоптатах мышц особых внутриклеточных включений. Этому варианту миозита присущи следующие особенности:

- развитие заболевания преимущественно в пожилом возрасте (старше 50 лет, обычно 60–65 лет), чаще у мужчин;
- очень медленное развитие клинической картины заболевания, появление прогрессирующей слабости и атрофии не только проксимальных, но и дистальных мышц, особенно характерна атрофия m. quadriceps, m. triceps, сгибателей пальцев рук;
- асимметричность, неравномерность поражения мышц, отсутствие миалгий;
- нормальное содержание или незначительное повышение в сыворотке крови уровня креатинфосфокиназы;
- отсутствие кожных изменений и кальцинатов;
- редкое сочетание со злокачественными заболеваниями и диффузными болезнями соединительной ткани;
- отсутствие миозитспецифических и других аутоантител (или выявление их в диагностически незначительных титрах);
- резистентность к лечению глюкокортикостероидами;
- исследование биоптата (кожно-мышечного лоскута) выявляет характерные морфологические признаки: «амилоидогенные» очерченные вакуоли, крупные внутриядерные и внутрицитоплазматические включения в миоцитах (эти изменения выявляются при световой микроскопии), а также микротубулярные включения (выявляются при электронной микроскопии).

Миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани

Хронологически можно выделить следующие варианты сочетания полимиозита с другими системными заболеваниями соединительной ткани:

- к полимиозиту, развившемуся ранее, присоединяется симптоматика другого системного заболевания соединительной ткани, чаще системной красной волчанки, системной склеродермии;
- изначально в клинической картине заболевания одновременно присутствуют симптомы полимиозита (дерматомиозита) и какого-либо заболевания соединительной ткани;
- развитие клинической картины дерматомиозита (полимиозита) на фоне ранее существовавшего системного заболевания соединительной ткани (склеродермии, СКВ).

Основными особенностями смешанного системного заболевания соединительной ткани (перекрестного синдрома) являются:

- высокая частота феномена Рейно и полиартрита;
- выраженная четкая симптоматика полимиозита и другого системного заболевания соединительной ткани (чаще СКВ или ревматоидного артрита, синдрома Шегрена);
- высокие уровни содержания в крови креатинфосфокиназы;
- очень высокие титры в крови антинуклеарного фактора и анти-PM/Scl при отсутствии миозитспецифических антител;

https://t.me/medknigi

- высокая эффективность лечения глюкокортикостероидами;
- в биоптатах кожно-мышечного лоскута больных типичные морфологические признаки полимиозита.

Полимиозит, сочетающийся со злокачественным новообразованием

Клинико-диагностические особенности полимиозита, сочетающегося со злокачественным новообразованием:

- полимиозит, сочетающийся со злокачественными опухолями, составляет 20–25 % от всех случаев дермато/полимиозита;
- чаще всего полимиозит развивается на фоне уже имеющейся злокачественной опухоли, реже — до или после развития опухоли;
- частота развития полимиозита на фоне злокачественных заболеваний одинакова у мужчин и женщин;
- у больных дермато/полимиозитом частота развития злокачественных новообразований в 12 раз выше по сравнению с общей популяцией (В. А. Насонова, Е. Л. Насонов, 2007);
- максимум частоты развития злокачественных опухолей у больных дермато/полимиозитом приходится на возраст старше 40 лет, поэтому появление дермато/полимиозита после 40 лет рассматривается как маркер злокачественной опухоли (В. И. Мазуров, И. Б. Беляева, 2008);
- наиболее частыми злокачественными новообразованиями, при которых развивается дермато/полимиозит, являются рак яичников, легких, желудочно-кишечного тракта, почек, носоглоточный рак, рак предстательной железы, значительно реже бывают лимфомы, лейкозы, меланома, саркомы;
- после удаления злокачественной опухоли наступает излечение дермато/полимиозита, а при наличии опухоли, ее прогрессивного роста и метастазировании течение дермато/полимиозита усугубляется;
- при наличии злокачественной опухоли дермато/полимиозит резистентен к проводимому лечению;
- при дермато/полимиозите опухолевого генеза редко обнаруживаются в крови миозитспецифические антитела и высокий уровень креатинфосфокиназы, при выявлении аутоантител миозитспецифических, особенно в высоких титрах, риск развития злокачественных опухолей значительно ниже;
- при подозрении на наличие опухолевого дермато/полимиозита необходимо дополнительно определять содержание в крови простатического специфического антигена, альфа-фетопротеина, опухолевого маркера СА-125, производить тщательное исследование легких, а при необходимости — компьютерную томографию легких.

Антисинтетазный синдром

Антисинтетазный синдром — это наиболее тяжелый вариант дермато/полимиозита, характеризующийся наличием в крови антисинтетазного антитела (анти-Jo-1) в высоких титрах и особенностями клинического течения. Антитела Jo-1 названы по имени пациента John P., страдавшего полимиозитом с фиброзирующим альвеолитом, у которого эти антитела были обнаружены в сыворотке крови в 1984 г.

Как указывалось ранее, антисинтетазные антитела являются миозитспецифическими, вырабатываются к аминоацил-РНК-синтетазам, функция которых заключается в катализе процессов связывания отдельных аминокислот с соответствующей транспортной РНК. Анти-Jo-1 является антителом к гистидин-тРНК-синтетазе и обнаруживается у 50 % больных дермато/полимиозитом. Существуют также антитела к треонил (PL-7), глицин (EJ), лизин, изолейцин (OJ), аланин (PL-12) тРНК-синтетазам и некоторые другие.

Характерные клинические особенности антисинтетазного синдрома следующие:

- дебют синдрома чаще весной;
- острое начало;
- высокая температура тела;
- быстрое снижение массы тела;
- доминирование в клинической картине тяжелого интерстициального поражения легких (фиброзирующего альвеолита) с нарастающей одышкой, кашлем, развитием тяжелой дыхательной недостаточности;
- поражение мышц, характерное для полимиозита, но отступающее на второй план по выраженности по сравнению с поражением легких;
- выраженное покраснение, сухость и шелушение кожи ладоней и пальцев рук («рука механика»);
- наличие феномена Рейно;
- неэрозивный артрит или артралгии;
- высокие титры анти-Jo-1 антител и креатинфосфокиназы в сыворотке крови;
- резистентность к глюкокортикостероидам и часто — обострения заболевания при попытке снизить дозу глюкокортикостероидов;

https://t.me/medknigi

- более плохой прогноз и более высокий риск летальности по сравнению с другими больными дермато/полимиозитом, прежде всего вследствие тяжелого поражения легких и дыхательной недостаточности.

В последние годы у больных с антисинтетазным синдромом описаны новые антисинтетазные антитела: антитела к тирозил-тРНК-синтетазе (Hashish и соавт., 2005); анти-Zo-антитела (Betteridge и соавт., 2007); антитела ubiquitin-like-modifier-activating enzyme (Targoff, 2008).

Классификация

Приступая к лечению дермато/полимиозита, очень важно оценить течение и степень активности процесса, что отражено в классификации заболевания. На наш взгляд, по-прежнему актуальной остается **классификация дермато/полимиозита, предложенная Е. М. Тареевым и Н. Г. Гусевой** еще в 1965 г.

А. Происхождение:
1. Идиопатический (первичный).
2. Паранеопластический (вторичный).

В. Течение:
- острое;
- подострое;
- хроническое.

С. Периоды:
I. Продромальный: от нескольких дней до 1 месяца.
II. Манифестный с кожным, мышечным, общим синдромами.
III. Дистрофический или кахектический, терминальный, период осложнений.

D. Степени активности: I, II, III.

Е. Основные клинические признаки (синдромы).

А. П. Соловьева (1980) следующим образом описывает варианты течения дермато/полимиозита:

- *острое течение* характеризуется генерализованным поражением мускулатуры вплоть до полной обездвиженности, дисфагией, эритемой, поражением сердца, легких и других органов с летальным исходом через 2–6 месяцев от начала заболевания. При своевременной массивной глюкокортикостероидной терапии возможен переход в подострое и хроническое течение;
- *подострое течение* отличается более медленным, постепенным нарастанием симптомов, цикличностью, через 1–2 года от начала дермато/полимиозита отмечается развернутая клиническая картина;
- *хроническое течение* — более благоприятный, циклический вариант с умеренной мышечной слабостью, миалгиями, эритематозной сыпью, а иногда без поражения кожи (полимиозит); возможно локальное поражение кожи.

Периоды заболевания Е. М. Тареев и Н. Г. Гусева (1965) описывают следующим образом:

- *первый период* (начальный, продромальный) — длится от нескольких дней до 1 месяца и дольше, проявляется нередко лишь мышечными или только кожными симптомами, гиперемией или отеком верхних век, недомоганием, повышением температуры тела;
- *второй период* (манифестный) — с выраженными основными синдромами — кожным, мышечным, общим с поражением внутренних органов;
- *третий период* — поздний, дистрофический, кахектический, терминальный, период осложнений.

Оценка активности дермато/полимиозита

Для оценки активности заболевания Международная группа по изучению миозитов предложила использовать следующие критерии (Miller и соавт., 2001; Rider и соавт., 2003; Sutan и соавт., 2004):

- общая активность заболевания по мнению врача — используется визуально-аналоговая шкала;
- общая активность заболевания по мнению больного — используется визуально-аналоговая шкала;
- мышечная сила — определяется с помощью ручного тестирования мышечной силы (шкала 10 см) в проксимальных, дистальных, аксиальных мышцах;
- физическая активность — оценивается по опроснику HAQ (the Health Assessment Questionaire);
- лабораторное исследование: определение уровня содержания в крови двух «мышечных» ферментов (к мышечным ферментам относят общую креатинфосфокиназу — КФК, МВ-фракцию КФК, альдолазу, а также аланиновую и аспарагиновую аминотрансферазы, лактатдегидрогеназу);
- внемышечные проявления — валидированная оценка кожных, гастроэнтерологических, суставных, сердечных, легочных проявлений.

Однако практические врачи предпочитают судить об активности дерматомиозита на основании величины СОЭ, как это предлагает А. П. Соловьева (1980): при I ст. активности СОЭ увеличена до 20 мм/час, при II ст. активности величина СОЭ колеблется от 21 до 40 мм/час, при III ст. активности превышает 40 мм/час.

Лечебная программа и цели лечения

Основными *целями лечения* дермато/полимиозита являются:

- достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии и поддержание ее на протяжении как можно более продолжительного времени;
- улучшение качества жизни больных;
- лечение и предупреждение осложнений как самого заболевания, так и применяемой для его лечения медикаментозной терапии.

Следующая *лечебная программа* позволяет добиться целей лечения:

1. Лечебный режим и питание.
2. Лечение глюкокортикостероидами.
3. Лечение негормональными иммунодепрессантами и аминохинолиновыми соединениями.
4. Лечение внутривенным иммуноглобулином.
5. Лечение ритуксимабом.
6. Лечение нестероидными противовоспалительными средствами.
7. Применение плазмафереза.
8. Лечение кальциноза и улучшение метаболизма мускулатуры.
9. Лечебная физкультура, массаж.

Показания к госпитализации больных:

- впервые диагностированный дермато/полимиозит, особенно тяжело протекающий (для более детального обследования, изучения функционального состояния сердца, легких и других внутренних органов, выработки стратегии лечения);
- обострение заболевания и развитие осложнений;
- развитие интеркуррентной инфекции;
- необходимость онкологического обследования при появлении симптоматики, предполагающей наличие злокачественной опухоли.

Лечебный режим и питание больного

При остром и подостром течении заболевания и высокой активности дермато/полимиозита показан постельный режим, особенно при наличии тяжелого легочного и миокардиального поражения. При появлении на фоне лечения глюкокортикостероидами четкого клинического и лабораторного улучшения необходимо постепенно расширять режим и присоединять дыхательную гимнастику и лечебную физкультуру.

В питании больных в связи с практически постоянным приемом глюкокортикоидов (причем в больших дозах в течение продолжительного времени) необходимо придерживаться следующих положений:

- избегать злоупотребления углеводами, особенно легко всасывающимися (сахар, мед, варенье, торты, мороженое, манная и рисовая каши, конфеты и др.) в связи с риском развития глюкокортикостероидного сахарного диабета, особенно у лиц с отягощенной наследственностью по сахарному диабету;
- избегать злоупотребления поваренной солью (с целью профилактики развития артериальной гипертензии на фоне лечения глюкокортикостероидами);
- регулярно употреблять молочные продукты, особенно творог и продукты, содержащие витамин D, и принимать дополнительно препараты, содержащие кальций и витамин D (кальций-D_3-никомед, кальцемин, кальцивид и др.) с целью профилактики глюкокортикостероидного остеопороза (подробно см. в главе «Лечение остеопороза»).

Для улучшения функционального состояния мышц необходимо предусмотреть употребление с пищей достаточного количества белка, особенно важно частое употребление рыбы.

Больным с тяжелым поражением мускулатуры пищевода, выраженной дисфагией может понадобиться энтеральное и парентеральное питание (см. подробно во 2 томе руководства «Лечение заболеваний внутренних органов», М., 2009).

Лечение глюкокортикостероидами

Подробно механизмы действия глюкокортикостероидов освещены в главах «Лечение ревматоидного артрита», «Лечение системных васкулитов».

Глюкокортикоиды являются средствами первого ряда, применяемыми для лечения дерматомиозита. Они обладают ярким противовоспалительным эффектом и выраженной иммунодепрессантной активностью. Наиболее рекомендуемым препаратом является *преднизолон* в связи с тем, что он оказывает наименьшее катаболическое действие на мускулатуру по сравнению с другими глюкокортикоидами.

Дозировка и длительность лечения преднизолоном зависят от остроты процесса и клинического эффекта. При остром течении дерматомиозита назначают 80—120 мг в сутки, при подостром — 60 мг в сутки, при обострении хронического течения — 30—40 мг в сутки.

Вначале большую дозу преднизолона дают в 3 приема, причем наибольшую часть суточной дозы дают утром, оставшуюся часть делят еще на 2 приема в течение дня (например, 3 части суточной дозы — утром, 2 части — днем, 1 часть — вечером), в последующем по мере уменьшения

Таблица 83.2. Схема снижения дозировок преднизолона при дерматомиозите (А.П.Соловьева, 1980)

Исходная доза, мг	Снижение дозы, мг	Схема снижения	Сроки снижения, дни
80-60	50	По 1/2 таблетки каждые 3 дня	36-12
50	40	По 1/4 таблетки каждые 3 дня	24
40	30	По 1/4 таблетки каждые 5 дней	40
30	20	По 1/4 таблетки каждую неделю	56
20	15	По 1/4 таблетки каждые 2 недели	56
15	10	По 1/4 таблетки каждые 3 недели	84

Примечание. Длительно, не менее года, продолжать прием поддерживающих доз и затем уменьшать дозу на 1/4 таблетки каждые 30 дней до полной отмены препарата. 1 таблетка преднизолона = 5 мг.

суточной дозы переходят на утренний прием всей дозы преднизолона. Препарат следует принимать в течение 2—3 месяцев и более до получения клинического эффекта. Затем дозу очень медленно понижают до поддерживающей: на 1-м году болезни при исходном остром или подостром течении она составляет 30—40 мг в сутки, на 2—3-м — 10—20 мг в сутки. Преднизолон можно отменить только при стойкой клинической ремиссии (с учетом клинических и лабораторных критериев). Отмена должна производиться постепенно — по 1/4 таблетки в 30 дней (**табл. 83.2**).

Н. Г. Гусева (2004) также обращает внимание на то, что дозу преднизолона уменьшают всегда постепенно с соблюдением общего правила: чем меньше доза, тем больше интервал перед следующим ступенеобразным ее снижением, и рекомендует следующую схему снижения дозировок, очень сходную с вышеприведенной схемой: при дозе 100—80 мг преднизолона в день возможно снижение ее по 1/2 таблетки каждые 3—5 дней, при 70—40 мг — по 1/2 таблетки в 5—10 дней или по 1/4 таблетки в 3—4 дня, при 30 мг — по 1/4 таблетки в 7—10 дней, при 20 мг — по 1/4 таблетки в 3 недели; далее еще медленнее. В случае обострения заболевания необходимо прекратить снижение дозы преднизолона или даже увеличить ее до улучшения состояния.

Удобно пользоваться *метилпреднизолоном*, исходя из паритета: 5 мг преднизолона = 4 мг метилпреднизолона. Метилпреднизолон оказывает меньшее повреждающее действие на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны. Кроме того, метилпреднизолон выпускается также в таблетках с большим содержанием лекарственного вещества и, следовательно, суточная доза преднизолона будет обеспечена меньшим количеством таблеток, что удобнее для больного.

Форма выпуска метилпреднизолона для приема внутрь: медрол — таблетки по 4, 16 и 32 мг.

Глюкокортикостероиды в настоящее время остаются самыми эффективными и незаменимыми в лечении дермато/полимиозита. Они проявляют яркое противовоспалительное и иммунодепрессантное действие и не только подавляют аутоиммунный воспалительный процесс в пораженной мышечной ткани, но и препятствуют развитию в ней некроза и фиброза. Лечение глюкокортикостероидами значительно улучшило прогноз больных.

Необходимо в ходе лечения глюкокортикоидами больных дермато/полимиозитом проводить постоянный мониторинг переносимости и возможных системных побочных эффектов глюкокортикостероидов (артериальная гипертензия, системный глюкокортикостероидный остеопороз, эрозивно-язвенные повреждения гастродуоденальной зоны, кушингоидный синдром, ожирение, угнетение собственной функции надпочечников) и своевременной их коррекции (подробно см. в главе «Лечение ревматоидного артрита»).

Реже при дермато/полимиозите применяется *пульс-терапия метилпреднизолоном*.

Показаниями для пульс-терапии метилпреднизолоном при дермато/полимиозите являются:

- быстрое прогрессирование дисфагии в связи со значительным поражением пищевода и мышц глотки и в связи с этим возникновение риска развития аспирационной пневмонии;
- развитие выраженного и тяжело протекающего фиброзирующего альвеолита;
- тяжелое поражение миокарда.

Пульс-терапия заключается во внутривенном капельном введении метилпреднизолона (солумедрола) 1000 мг 1 раз в день в течение 3 дней (подробно методика описана ранее в главе «Лечение системных васкулитов»).

При адекватном и длительном лечении глюкокортикостероидами у подавляющего числа больных наступает значительно выраженное улучшение, а у некоторых— даже выздоровление.

Е. М. Тареев, А. П. Соловьева (1985) выделя-

ют следующие **категории эффективной терапии глюкокортикостероидами** больных дермато/полимиозитом:

- *полное излечение* — отсутствие клинико-лабораторных проявлений заболевания после прекращения приема поддерживающей дозы глюкокортикостероидов в течение 2 и более лет;
- *«выздоровление с дефектом»* — практическое излечение, но с сохранением незначительных мышечных атрофий или отдельных последствий глюкокортикостероидной терапии;
- *стойкая ремиссия* — значительное улучшение состояния с обратным развитием эритемы и поражения мышц, но с возможным сохранением умеренной мышечной слабости и атрофии, при этом нет креатинурии и повышения содержания в крови мышечных ферментов;
- *значительное улучшение* — несомненная положительная динамика, однако при этом все же возможно сохранение нерезко выраженной мышечной слабости и атрофии мышц, умеренно выраженных кожных проявлений, небольшой креатинурии, при этом больные продолжают лечение глюкокортикостероидами в умеренных дозах.

Заканчивая обсуждение этого раздела, следует еще раз подчеркнуть необходимость раннего и правильного лечения дермато/полимиозита глюкокортикостероидами и необходимости повышения доз при отсутствии эффекта от применявшейся до этого дозы.

В. А. Насонова и Е. Л. Насонов (2007) указывают, что «отсутствие хотя бы минимальной клинико-лабораторной динамики на фоне преднизолона 1 мг/кг/сут в течение 4 недель является основанием для увеличения дозы преднизолона (по 0,25 мг/кг) максимально до 2,0 мг/кг/сут.

Следует отметить, что лечение глюкокортикостероидами эффективно при идиопатическом, первичном дермато/полимиозите и при перекрестном синдроме, низкая эффективность отмечается при миозите с включениями, полимиозите с антителами к частицам сигнального распознавания (анти-SRP-синдром), недостаточно выраженная эффективность глюкокортикостероидов и даже резистентность к ним наблюдается при антисинтетазном синдроме.

При паранеопластическом полимиозите глюкокортикостероиды могут быть умеренно эффективны в начале лечения, затем эффект их ослабевает и даже исчезает и только удаление опухоли в конечном итоге приводит к полному исчезновению симптоматики полимиозита.

Лечение негормональными иммунодепрессантами и аминохинолиновыми соединениями

Иммунодепрессанты могут применяться в лечении дермато/полимиозита в связи с их способностью подавлять иммунные воспалительные процессы и аутоантителообразование, кроме того, иммунодепрессанты сами проявляют противовоспалительный эффект.

Основными *показаниями к применению иммунодепрессантов* при дермато/полимиозите являются следующие (Н. Г. Гусева, 2004):

- стероидорезистентность;
- отсутствие достаточного эффекта от лечения глюкокортикостероидами в оптимальной дозе;
- невозможность снижения дозы применяемого глюкокортикостероида в связи с наступающим обострением дермато/полимиозита при неоднократных попытках снижения дозы глюкокортикостероидов, разумеется, при наличии показаний к снижению дозы;
- наличие сопутствующих заболеваний и побочных эффектов глюкокортикостероидов, ограничивающих возможность проведения глюкокортикостероидной терапии в полной дозе и адекватном режиме в соответствии с характером течения и степенью активности заболевания.

Необходимо также отметить, что раннее назначение иммунодепрессантов (цитостатиков) целесообразно, как отмечают В. А. Насонова и Е. Л. Насонов (2009), при наличии у пациента определенных клинико-иммунологических типов полимиозита, для которых характерна недостаточная или даже низкая эффективность глюкокортикостероидной терапии:

- миозит с включениями;
- миозит с антителами к частицам сигнального распознавания (анти-SRP-синдром);
- антисинтетазный синдром с антителами против Jo-1.

Лечение иммунодепрессантами (цитостатиками) практически всегда производят в комбинации с глюкокортикостероидами. Иммунодепрессанты обычно добавляют к малым или низким дозам преднизолона. Однако при наличии абсолютных противопоказаний к глюкокортикостероидам или невозможности их дальнейшего применения даже в небольших дозах в связи с развитием тяжелых побочных эффектов глюкокортикостероидов, лечение иммунодепрессантами выступает на первый план, и они могут применяться в виде монотера-

https://t.me/medknigi

пии или комбинироваться друг с другом в более низких дозах.

Следует отметить, что положительный терапевтический эффект иммунодепрессантов развивается более медленно и менее демонстративно по сравнению с глюкокортикостероидами.

Механизм действия иммунодепрессантов, особенности их клинического применения, побочные эффекты подробно описаны в главах «Лечение ревматоидного артрита», «Лечение системных васкулитов». Здесь лишь приведены средние дозировки и методики применения иммунодепрессантов при дермато/полимиозите.

Метотрексат — применяется обычно в дозе 7,5–15 мг/нед внутрь до достижения терапевтического эффекта, в дальнейшем возможно снижение дозы до 5 мг в неделю. Схема применения аналогична схеме при ревматоидном артрите: например, при дозе 7,5 мг/нед больной принимает в понедельник по 2,5 мг утром и вечером и 2,5 мг метотрексата утром во вторник, следующий прием препарата — через неделю, в следующий понедельник. При плохой переносимости перорального приема метотрексата его можно вводить внутривенно. Метотрексат позволяет быстро перевести больного на прием поддерживающих доз глюкокортикостероидов. Эффект лечения метотрексатом проявляется в уменьшении мышечной слабости, увеличении мышечной силы, быстром уменьшении активности патологического процесса (в частности, уменьшение СОЭ), снижении уровня креатинфосфокиназы в крови. В ходе лечения необходимо постоянно осуществлять контроль общих анализов крови, мочи, состояния печени, легких в связи с возможным токсическим действием метотрексата.

Метотрексат считают препаратом выбора среди иммунодепрессантов.

Циклофосфамид считается сравнительно низкоэффективным препаратом при дермато/полимиозите, но в то же время является высокоэффективным иммунодепрессантом при следующих показаниях:

- быстро прогрессирующее поражение легких по типу фиброзирующего альвеолита;
- поражение миокарда по типу тяжелого диффузного миокардита;
- поражение мышц гортани, глотки, верхних отделов пищевода с явлениями дисфонии и дисфагии (эти поражения прогностически неблагоприятны);
- нарастание активности дермато/полимиозита и недостаточная эффективность при этом преднизолона в больших дозах;
- ювенильный дермато/полимиозит.

Лечение циклофосфамидом проводится обычно на фоне продолжающейся глюкокортикостероидной терапии путем применения циклофосфамида внутрь в суточной дозе 2–3 мг/кг/сут (в среднем 100–200 мг/сут в 3 приема) или в виде пульс-терапии (1000 мг внутривенно капельно однократно).

Внутривенная пульс-терапия циклофосфамидом может оказаться весьма эффективной при быстро прогрессирующем диффузном интерстициальном поражении легких, в том числе при стероидрезистентных формах (Yoshida и соавт., 1999).

Азатиоприн (имуран) — назначается внутрь в суточной дозе 2–3 мг/кг в 3 приема. По сравнению с метотрексатом азатиоприн менее эффективен, но его переносимость, частота и выраженность побочных эффектов значительно ниже. Терапевтический эффект азатиоприна развивается приблизительно через 6–9 месяцев регулярного приема. Нередко на лечение азатиоприном переводят больных, получающих поддерживающие дозы циклофосфамида, для продолжения иммунодепрессантной терапии, но менее токсичной, чем поддерживающая терапия циклофосфамидом.

Циклоспорин А — является селективным цитостатиком, избирательно действующим на Т-лимфоциты, особенно на CD4+ и продуцируемые ими цитокины. Назначают циклоспорин А в дозе от 2,5 до 5 мг/кг/сут в течение 3–6 месяцев преимущественно при тяжелых и рефрактерных к лечению глюкокортикостероидами и другими иммунодепрессантами формах дермато/полимиозита. Он может также оказаться эффективным при тяжелом интерстициальном поражении легких, рефрактерном к другим иммунодепрессантам.

Микофенолата мофетил — начальная доза составляет 500 мг 2 раза в сутки, затем постепенно увеличивается до 1000 мг 2 раза в день. Обычно этот иммунодепрессант рекомендуется при дерматомиозите с кожным поражением, резистентным к другим видам терапии.

Аминохинолиновые соединения (антималярийные препараты) — чаще всего применяется гидроксихлорохин (плаквенил) в дозе 200–400 мг в сутки – назначаются преимущественно при кожных проявлениях дерматомиозита в комплексной терапии с глюкокортикостероидами. Кроме того, аминохинолиновые соединения часто назначают в периоде поддерживающего лечения малыми дозами глюкокортикостероидов, а также при хроническом течении дермато/полимиозита.

Лечение внутривенным иммуноглобулином

Механизм действия препаратов иммуноглобулинов, вводимых внутривенно, изложен в главе «Лечение системных васкулитов». Здесь лишь подчеркнем, что в высоких дозах внутривенный иммуноглобулин обладает иммунорегулирующим эффектом. Кроме того, он снижает риск развития инфекционных осложнений у больных дермато/полимиозитом.

Обычно препараты иммуноглобулина внутривенно применяются у больных с рефрактерным дермато/полимиозитом, не дающих оптимального терапевтического ответа на лечение глюкокортикоидами, метотрексатом, азатиоприном, циклоспорином, циклофосфамидом, а также при тяжелом поражении пищевода.

Применяется иммуноглобулин человеческий для внутривенных инфузий (сандоглобин, иммуновенин и др.) — внутривенно капельно по 1 г/кг/сут в течение 2 дней или по 0,5 г/кг в течение 4 дней ежемесячно, общая длительность лечения составляет 3–4 месяца. В. А. Насонова и Е. Л. Насонов рекомендуют вводить иммуноглобулин внутривенно 2 г/кг 1 раз в месяц в течение 3 месяцев, Callen J. P. (2009) рекомендует применять иммуноглобулин внутривенно в дозе 1 г/кг/сут 2 дня в месяц в течение 6 мес. Rosenkranz H. (2010) считает необходимым применять внутривенный иммуноглобулин в дозе 2 г/кг/день 3–5 дней, через месяц курс повторить.

Клиническая эффективность препарата иммуноглобулина внутривенного проявляется четко и достаточно быстро — уже через 30–45 дней после введения. Эффект выражается в значительном уменьшении мышечной слабости, увеличении мышечной силы, снижении уровня креатинфосфокиназы на 50–75 % (нередко даже до нормы). Лечение иммуноглобулином внутривенным проводится на фоне глюкокортикостероидной терапии и после 2–3 курсов лечения удается начать снижение дозы преднизолона.

Однако, по мнению В. А. Насоновой и Е. Л. Насонова (2007), положительный терапевтический эффект иммуноглобулина внутривенного, к сожалению, непродолжителен (1–2 месяца, у некоторых больных — до 3 месяцев), что требует повторного введения препарата.

Возможны побочные эффекты при введении иммуноглобулина внутривенно (см. главу «Лечение системных васкулитов»).

Лечение ритуксимабом

Ритуксимаб (мабтера) является препаратом, содержащим химерные моноклональные антитела мыши и человека против антигена С-20 В-лимфоцитов. Антиген С-20 расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах. Ритуксимаб вызывает истощение пула В-лимфоцитов и снижает продукцию аутоантител, в том числе миозитспецифических. Наряду с этим под влиянием ритуксимаба снижается синтез провоспалительных цитокинов, что способствует подавлению воспалительного процесса в мышцах при дермато/полимиозите. Callen J. (2009) приводит в своем обзоре, посвященном дерматомиозиту, лишь одно сообщение об эффективном применении ритуксимаба при дерматомиозите. Препарат вводится внутривенно капельно в дозе 375 мг/м^2 поверхности тела 1 раз в неделю, всего 4 инъекции. По применению ритуксимаба при дермато/полимиозите имеются немногочисленные публикации (Levin T. D., 2005; Noss E. H. и соавт., 2006; Lambotte O. и соавт., 2005; Brulhart R. и соавт., 2006), в которых указывается на значительную эффективность препарата, в частности, на увеличение мышечной силы, улучшение функции легких.

О механизме действия и побочных эффектах ритуксимаба см. с. 1119.

Заключая этот раздел, следует заметить, что для окончательного суждения об эффективности лечения ритуксимабом дермато/полимиозита нужны дальнейшие исследования, выполненные с позиций доказательной медицины. Это же относится и к возможности лечения дермато/полимиозита ингибитором ФНО-α инфликсимабом.

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

Существенной роли нестероидные противовоспалительные препараты в лечении дермато/полимиозита не играют, потому что они неэффективны и ни в какой мере не оказывают влияния на жизненный прогноз больных.

Вместе с тем они могут несколько уменьшать мышечные и суставные боли, могут также применяться при хроническом течении заболевания в составе комплексной терапии.

Подробно о нестероидных противовоспалительных препаратах см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Применение плазмафереза

Плазмаферез является методом эфферентной терапии, способствует удалению из организма избытка аутоантител, в том числе миозитспецифических, обладает иммуномодулирующим и дезинтоксикационным действием.

Плазмаферез показан больным с тяжелым течением дермато/полимиозита, рефрактерным к вышеизложенным методам лечения, а также при сочетании полимиозита с другими системными заболеваниями соединительной ткани и выраженной системной патологией. Плазмаферез проводится на фоне продолжающегося лечения глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами. Сеансы плазмафереза выполняются через 1–2 дня, количество процедур окончательно не определено, но их 4–5. Плазмаферез может проводиться также во время пульс-терапии метилпреднизолоном (см. выше, раздел о лечении глюкокортикостероидами).

Лечение кальциноза и улучшение метаболизма мускулатуры

Кальциноз является достаточно характерным признаком дермато/полимиозита, отложение кальция происходит обычно в пораженных тканях, в которых ранее отмечались воспалительные или воспалительно-некротические изменения. Кальцинаты наблюдаются чаще при ювенильном дермато/полимиозите, а также в поздних стадиях заболевания у взрослых. Кальцинаты располагаются в мягких тканях, подкожно, вокруг мышечных волокон, в периартикулярных тканях, на сгибательных поверхностях пальцев рук, в области ягодиц, в зонах микротравматизации над локтевыми и коленными суставами, в самих пораженных мышцах. Иногда кальцинаты множественные, поражают обширные участки, могут быть резко болезненны, а вовлечение в процесс периартикулярных зон приводит к значительному ограничению подвижности суставов. Подкожно расположенные очаги кальцификации могут вскрываться, при этом выделяется белая крошковатая масса, возможно изъязвление и нагноение этих участков. Глубоко расположенные очаги кальцификации выявляются при рентгенологическом исследовании.

К сожалению, эффективных методов лечения кальциноза не существует.

Кальциноз в мышцах и подкожной клетчатке лечится путем внутривенного капельного введения двунатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты. Разовую дозу препарата (250 мг) растворяют в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы. Указанный раствор вводят ежедневно в течение 5 дней с 5-дневным перерывом (курс лечения — 15 вливаний) под контролем содержания кальция в крови, так как возможны быстрое его снижение и развитие тетании. Курсы лечения повторяют 3 раза в год.

Существует мнение об уменьшении кальциноза при лечении *колхицином* внутрь по 0,65 мг 3 раза в день, однако эффективность проблематична, сроки лечения не определены.

Сообщается о возможности применения антагонистов кальциевых каналов, в частности, *дилтиазема* в суточной дозе 240–480 мг.

При небольших поверхностных кальцинатах некоторый положительный эффект можно получить при местном использовании *диметилсульфоксида* (димексида) с трилоном В. Любопытно, что иногда (довольно редко) происходит спонтанная резорбция кальцинатов.

В комплекс лечебных мероприятий при дермато/полимиозите можно включать препараты, которые могут оказывать положительное влияние (правда, маловыраженное) на метаболизм в пораженных мышцах. Следует заметить, что исследований по этому поводу с позиций доказательной медицины не проводилось, общепринятых рекомендаций не существует и назначение нижеприведенных препаратов, конечно, не является обязательным.

Это направление в лечении больного имеет лишь вспомогательное значение в комплексной терапии дерматомиозита, можно рекомендовать следующие средства:

- *ретаболил* — назначается по 1 мл 5 % раствора 1 раз в 2 недели внутримышечно, курс лечения — 3–4 инъекции;
- *рибоксин* — выпускается в таблетках по 0,2 г, назначается по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2 месяцев;
- *карнитин* — назначается внутрь по 1–2 чайные ложки 205 раствора 2 раза в день в течение 2 месяцев;
- *АТФ*, натриевая соль — назначается внутримышечно по 1–2 мл 1 % раствора 1 раз в день в течение 30 дней;
- *фосфаден* — назначается внутримышечно по 2 мл 2 % раствора 2–3 раза в день в течение 3–4 недель, а затем внутрь по 0,05 г 2–3 раза в день в течение 2–3 недель.

https://t.me/medknigi

Лечебная физкультура и массаж

Лечебная физкультура играет важную роль в предотвращении деформаций. В острой фазе заболевания следует ежедневно выполнять пассивные движения в суставах в полном объеме, а при необходимости проводить иммобилизацию для профилактики деформаций, обусловленных укорочением мышц (таких как конская стопа). Позднее следует перейти к активным движениям. В программу реабилитации может быть включено и восстановление функции пораженных мышц.

Большую роль в реабилитации больных и улучшении функционального состояния пораженной мускулатуры играет массаж. Приступать к массажу следует только при достижении положительного терапевтического эффекта от лечения глюкокортикоидами и исчезновении болезненности и отека мышц. Обычно это возможно через 2–3 месяца от начала лечения, а иногда и позже. Массаж должен быть неглубоким, не слишком энергичным. Полезно обучить больного приемам самомассажа.

Лечебная гимнастика (физкультура), массаж особенно важны при выраженном фиброзе мышц и развитии контрактур.

К физиотерапевтическому лечению следует относиться очень осторожно, можно пытаться применить некоторые физиотерапевтические процедуры (электрофорез с гиалуронидазой, лидазой, парафиновые аппликации), но при абсолютной уверенности в отсутствии злокачественного заболевания и активности дермато/полимиозита.

Следует заметить, что физиолечение дермато/полимиозита не разработано и практически не применяется.

Диспансерное наблюдение

Все больные подлежат диспансерному наблюдению, которое осуществляет ревматолог, а при его отсутствии — терапевт.

Больные должны осматриваться 4 раза в год. Во время каждого посещения больной должен быть тщательно обследован. Наряду с общим осмотром производится общий анализ крови и мочи, а также биохимический анализ крови, включающий определение билирубина, аминотрансфераз, креатинфосфокиназы, альдолазы, лактат-дегидрогеназы, щелочной фосфатазы, глюкозы, натрия, калия, креатинина, мочевины.

ЭКГ производится при каждом плановом посещении врача. Рентгеноскопия легких, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек — 1 раз в год. Осмотр окулиста и ЛОР-врача рекомендуется 1 раз в год.

Во время диспансеризации осуществляется контроль за поддерживающей терапией, анализируется ее эффективность и переносимость, осуществляется мониторинг за возможными побочными эффектами. Решаются также вопросы трудоспособности, в случае необходимости оформляется группа инвалидности.

Онкологический осмотр производится 1 раз в год.

Дерматомиозит и беременность

Многие ревматологи считают, что беременность при дерматомиозите противопоказана, так как течение заболевания ухудшается, а беременность часто спонтанно прерывается. Однако в ряде случаев, при правильно проводимой глюкокортикостероидной терапии, достижении неактивной фазы заболевания удается довести беременность до благополучного финала — рождения здорового ребенка. Во время беременности из лекарственных препаратов разрешается прием только глюкокортикостероидов. Цитостатики, нестероидные противовоспалительные средства, аминохинолиновые соединения запрещаются. Беременные женщины осматриваются терапевтом (ревматологом) и гинекологом 1 раз в месяц.

https://t.me/medknigi

84 Лечение системной склеродермии

Системная склеродермия (системный прогрессирующий склероз) — системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, иммунное воспаление, генерализованный фиброз с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, сердце, органы пищеварения, почки).

Согласно национальному руководству России «Ревматология» (2008), заболеваемость системной склеродермией колеблется от 3,7 до 20,0 случаев на 1 млн. населения, а распространенность составляет 240–290 человек на 1 млн. населения. Склеродермией болеют преимущественно женщины, в 7 раз чаще по сравнению с мужчинами в основном в возрасте 30–50 лет.

Этиология заболевания неизвестна. Определенную роль в развитии болезни играет наследственно-генетическая предрасположенность.

Основные **патогенетические факторы** известны и учитываются в лечении больных:

- гиперфункция фибробластов с гиперпродукцией коллагена, чрезмерным отложением коллагена и усиленным фиброзообразованием в коже и внутренних органах;
- гиперпродукция фиброзиндуцирующих цитокинов ИЛ-17, ИЛ-4, ИЛ-6 и провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8;
- чрезмерная активность факторов роста: трансформирующего фактора роста-β и соединительнотканного фактора роста. Трансформирующий фактор роста-β продуцируется активными лимфоцитами, стимулирует образование фиброза и синтез соединительнотканного фактора роста фибробластами, гладкомышечными клетками и эндотелиоцитами сосудов. В свою очередь, соединительнотканный фактор роста стимулирует гиперпродукцию коллагена фибробластами и фибронектина-гликопротеина, связывающего фибробласты с коллагеновым матриксом, что приводит к уменьшению деградации коллагена и его накоплению;
- генерализованное поражение и нарушение функционирования системы микроциркуляции с развитием склеродермической микроангиопатии;
- нарушение гуморального и клеточного звеньев иммунитета, гиперпродукция антинукленарных аутоантител, развитие иммуновоспалительного процесса.

Диагностические критерии

Диагностические критерии системной склеродермии (Н. Г. Гусева, 2004)

Основные диагностические признаки:

- склеродермическое поражение кожи;
- синдром Рейно, дигитальные язвочки/рубчики;
- суставно-мышечный синдром (с контрактурами);
- остеолиз;
- кальциноз;
- базальный пневмофиброз;
- кардиосклероз с нарушениями ритма и проводимости;
- склеродермическое поражение пищеварительного тракта;
- наличие специфических антинуклеарных антител (анти-Scl-70 и антицентромерные антитела);
- капилляроскопические признаки (по данным широкопольной капилляроскопии).

Дополнительные диагностические признаки:

- гиперпигментация кожи;
- телеангиэктазии;
- трофические нарушения;
- полиартралгии;
- полисерозит (чаще адгезивный);
- хроническая нефропатия;
- полиневрит, тригеминит;
- потеря массы тела более 10 кг;
- увеличение СОЭ более 20 мм/час;
- гипергаммаглобулинемия более 23 %;
- наличие антител к ДНК или АНФ;
- наличие ревматоидного фактора.

Среди основных диагностических признаков склеродермии Н. Г. Гусева в первую очередь называет склеродермическое поражение кожи, последовательно проходящее стадии плотного отека, индурации и атрофии, с преимущественной локализацией в области лица (маскообразность, кисетообразные морщины вокруг рта, тонкие губы, истонченная спинка носа, отсутствие мимики) и в области кистей рук (склеродактилия — плотный симметричный отек кистей, особенно пальцев,

«сосискообразные» пальцы, затруднение активных движений пальцев кисти, возможны сгибательные контрактуры, возможно образование кальцинатов под кожей пальцев, в мягких тканях кисти, в последующем трофические нарушения кожи, изъязвления, рубцы).

Для постановки достоверного диагноза системной склеродермии необходимо наличие любых трех основных диагностических признаков или одного из них (если это склеродермическое поражение кожи, остеолиз ногтевых фаланг или характерные поражения пищеварительного тракта) в сочетании с тремя и более дополнительными признаками.

Диагностические критерии системной склеродермии Американской коллегии ревматологов (1980)

А. Большой критерий

1. Проксимальная склеродермия — симметричное утолщение, уплотнение и индурация кожи пальцев и кожи проксимальнее пястнофаланговых и плюснефаланговых суставов. Изменения могут поражать всю конечность, лицо, шею, туловище (грудную клетку и живот).

Б. Малые критерии

1. Склеродактилии — перечисленные выше изменения, локализованные на пальцах.
2. Рубцы на кончиках пальцев или потеря вещества подушечек пальцев: глубокие западения в области кончиков пальцев в связи с потерей ткани подушечек пальцев вследствие ишемии.
3. Двусторонний базальный пневмофиброз: при стандартном рентгенологическом исследовании определяются двусторонние сетчатые или линейно-нодулярные тени, наиболее выраженные в базальных отделах легких, или диффузные изменения по типу «сотовых легких» (изменения не должны быть связаны с первичным заболеванием легких).

Для постановки диагноза системной склеродермии необходим большой критерий или два малых критерия (при этом чувствительность — 97 %, специфичность — 98 %).

Большую роль в диагностике системной склеродермии играет обнаружение в крови определенных видов склеродермических антител — антицентромерных антител, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител.

I. Антицентромерные антитела

Антицентромерные антитела распознают и реагируют со следующими основными центромерными нуклеопротеинами:

- специфичный центромерный 17-кДа-белок, подобный Н3-гистону;
- 80-кДа-белок, связывающий альфоидную ДНК;
- 140-кДа-хромосомный компонент кинетохора;
- 312-кДа-кинезин-подобный моторный протеин;
- 400-кДа-белок, который аккумулируется в ядерном матриксе в S-фазу и входит в состав кинетохора в позднюю стадию G2.

Определение антицентромерных антител производится методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью клеток НЕр-2 (дискретный крапчатый тип свечения), в норме титр антицентромерных антител < 1 : 160. При склеродермии титры повышены у 30 % больных (чаще — при лимитированной форме). Специфичность определения антицентромерных антител при склеродермии достигает 90–99 %. Антицентромерные антитела у больных с синдромом Рейно без клиники системной склеродермии могут быть предвестниками ее развития. Определение антицентромерных антител особенно полезно для диагностики синдрома CREST (кальциноз [Calcinosis] + синдром Рейно [Raynaud's] + нарушение моторики пищевода [Esophageal dysmotility] + склеродактилия [Sclerodactyly] + телеангиэктазии [Teleangiectasia]).

II. Антитела к антигену Scl-70

Антитела к Scl-70 реагируют с топоизомеразой-I (основной негистоновый хромосомный белок с молекулярной массой 70 кДа).

Стандартными методами определения антител к Scl-70 являются метод контриммуноэлектрофореза и метод двойной иммунодиффузии, но чаще применяется менее трудоемкий метод иммуноферментного анализа. В норме уровень антител к Scl-70< 25 Ед/мл.

Специфичность определения антител к Scl-70 для диагностики системной склеродермии составляет 90–100 %, чувствительность — 20–40 %. Наличие антител к Scl-70 в крови больных резко увеличивает вероятность развития легочного фиброза.

III. Антинуклеолярные антитела

Антинуклеолярные антитела — это гетерогенная группа антител, включающая антитела к U3-рибонуклеопротеину, семейству РНК-полимераз I, II, II, к PM-Scl, Th/T0.

Определение антинуклеолярных антител производится методом непрямой иммунофлюоресценции, характерен нуклеолярный тип свечения.

Антинуклеолярные антитела имеют высо-

Таблица 84.1. Клинические формы системной склеродермии

Клиническая форма	Характерные признаки
«Пресклеродерма»	Синдром Рейно, капилляроскопические изменения, специфические аутоантитела
Диффузная форма	Развитие кожных изменений в течение 1 года после появления синдрома Рейно Вовлечение кожи дистальных и проксимальных (выше локтевых и коленных суставов) отделов конечностей и туловища Наличие симптома трения сухожилий Раннее развитие интерстициального заболевания легких, олигоурического поражения почек, диффузного поражения ЖКТ и вовлечение миокарда Расширение и редукция капилляров ногтевого ложа Антитела к топоизомеразе-1 (Scl-70)
Лимитированная форма	Синдром Рейно в течение многих лет предшествует другим симптомам болезни Вовлечение кожи ограничивается дистальными отделами конечностей (дистальней локтевых и коленных суставов) и лицом Позднее развитие легочной гипертензии с или без интерстициального заболевания легких, кальцинаты и поражение ЖКТ Высокая частота антицентромерных антител Расширение капилляров ногтевого ложа, обычно без редукции Выявление антицентромерных антител
Склеродермия без склеродермии (Scleroderma sine scleroderma) (висцеральная форма)	Синдром Рейно есть/нет Нет уплотнения кожи Начало болезни с легочного фиброза, склеродермического почечного криза, поражения сердца и ЖКТ Могут выявляться антинуклеарные антитела, анти-Scl-70
Перекрестная форма (overlape-syndrome)	Сочетание клинических признаков СД и одного или нескольких системных заболеваний соединительной ткани
Ювенильная форма	Начало болезни до 16 лет Поражение кожи нередко по типу очаговой или линейной (гемиформа) склеродермии Склонность к образованию контрактур, возможные аномалии развития конечностей Умеренная висцеральная патология по данным инструментальных методов
Индуцированная склеродермия	Распространенное, чаще диффузное поражение кожи (индурация), иногда в сочетании с сосудистой патологией, развившееся после воздействия химических и других факторов внешней среды

кую специфичность, но низкую чувствительность. Наибольшее значение придают определению рибонуклеопротеиновых антител (к U3-рибонуклеопротеину). Эти антитела выявляются у больных с диффузной формой заболевания, первичной формой легочной гипертензии, поражением мышц.

Классификация системной склеродермии

Н. Г. Гусева (2008) предлагает выделять клинические формы, варианты течения и стадии системной склеродермии. Клинические формы представлены в **табл. 84.1**.

В **табл. 84.2** представлены варианты течения системной склеродермии.

В **табл. 84.3** представлены данные по оценке активности системной склеродермии в соответствии с рекомендациями Европейской группы по изучению системной склеродермии.

Выраженность уплотнения кожи оценивают пальпаторно, используя метод так называемого кожного счета по 4-балльной системе в 17 областях (лицо, грудь, живот и симметричные отделы конечностей). Оценка в баллах кожного счета следующая:

- 0 — отсутствие изменений;
- 1 — незначительная плотность кожи (собирается в складку);
- 2 — плотность кожи умеренная (собирается в складку с трудом);
- 3 — выраженная плотность кожи (доскообразная, в складку не собирается).

Области кожного счета включают:

- пальцы правой и левой кисти (2 области);

https://t.me/medknigi

Таблица 84.2. Варианты течения системной склеродермии

Вариант течения	Характеристика
1. Острое (быстро прогрессирующее) течение	• Характерно развитие генерализованного фиброза кожи (диффузная форма) и поражения внутренних органов (сердца, легких, почек) в первые 1-2 года от начала заболевания • Раньше эта форма заканчивалась обычно летальным исходом, в настоящее время жизненный прогноз на фоне адекватной терапии улучшился
2. Подострое (умеренно прогрессирующее) течение	• Развитие заболевания не столь катастрофично, как при остром течении, в течение 1-го года обнаруживают не более 4-5 симптомов болезни • Выражены клинические и лабораторные признаки иммунного воспаления (плотный отек кожи, артрит, миозит) • Нередки overlap-синдромы
3. Хроническое (медленно прогрессирующее) течение	• Характерно преобладание сосудистой патологии в начале заболевания – многолетний синдром Рейно, постепенно развиваются умеренные изменения кожи (лимитированная форма), нарастает выраженность сосудистых ишемических расстройств, висцеральной патологии (поражение пищеварительного тракта, легочная гипертензия)

- тыльные поверхности правой и левой кисти (2 области);
- предплечья правое и левое (2 области);
- плечи правое и левое (2 области);
- бедра правое и левое (2 области);
- стопы правая и левая (2 области);
- лицо (1 область);
- передняя поверхность грудной клетки (1 область);
- живот (1 область).

Для оценки активности системной склеродермии согласно рекомендациям Европейской группы (таблица 3) баллы суммируют: максимально возможный балл — 10, при количестве баллов 3 и более заболевание расценивают как активное, менее 3 — как неактивное.

В **табл. 84.4** представлены степени активности по Н. Г. Гусевой (2004). Они больше подходят для практического врача.

Стадии системной склеродермии (Н. Г. Гусева, 2004)

Стадия I (начальная) — характеризуется начальными симптомами болезни: вазомоторными нарушениями (синдром Рейно), полиартралгия-

Таблица 84.3. Оценка активности системной склеродермии

Параметр	Балл	Характеристика
Кожный счет >14	1	Используется модифицированный кожный счет, оцениваемый в баллах от 0 до 3 в 17 областях тела Максимальный балл во всех областях – 51
Склередема	0,5	Утолщение мягких тканей, преимущественно на пальцах, за счет индурации кожи
Кожа	2	Ухудшение кожных проявлений за последний месяц, со слов пациента
Дигитальные некрозы	0,5	Активные дигитальные язвы или некрозы
Сосуды	0,5	Ухудшение сосудистых проявлений в течение последнего месяца, со слов пациента
Артриты	0,5	Симметричная припухлость суставов
Снижение ДСCO	0,5	ДСCO < 80% от нормального уровня
Сердце/легкие	2	Ухудшение сердечно-легочных проявлений за последний месяц, со слов пациента
СОЭ>30 мм/ч	1,5	Определенное по методу Вестергрена
Гипокомплементемия	1	Снижение уровня C3- или C4-компонентов комплемента

Примечание. ДСCO – диффузионная способность легких для оксида углерода.

https://t.me/medknigi

Таблица 84.4. Степени активности системной склеродермии (Н.Г.Гусева, 2004)

Степень активности	Характеристика
Минимальная (I ст.)	• Преобладание в картине заболевания функциональных вазоспастических (синдром Рейно), дистрофических, склеротических изменений различной локализации • Обычно хроническое течение болезни • СОЭ < 20 мм/ч, уровень γ-глобулинов до 25%
Умеренная (II ст.)	• Преобладание пролиферативных изменений (индурация кожи, индуративно-пролиферативный полиартрит, адгезивный плеврит, интерстициальный миокардит, кардиосклероз, эзофагит, дуоденит и другие проявления) • Острое течение, подострое или обострение хронического • СОЭ – 20-35 мм/ч, увеличение γ-глобулинов до 25-30%
Максимальная (III ст.)	• Лихорадка, преобладание экссудативных явлений (плотный отек кожи, капилляриты, экссудативный полиартрит, пневмонит, миокардит, дуоденит, острая склеродермическая нефропатия и др.) • Обычно острое течение • СОЭ > 35 мм/ч, СРП > 4 г/л, фибриноген > 50 г/л, ЦИК ≥ 300 ед., γ-глобулины ≥ 30%

ми и артритом (чаще при подостром течении), реже — кожными, висцеральными или общими проявлениями. Длительность этой стадии колеблется от нескольких недель при остром течении до нескольких лет — при хроническом. На этой стадии у большинства больных имеется 1–3 локализации болезни, и она наиболее перспективна для лечения.

Стадия II (стадия генерализации) — характеризуется полисиндромностью клинической картины, у большинства больных имеется выраженный комплекс периферических и висцеральных проявлений, диагностика обычно не затруднена в связи с генерализованной симптоматикой болезни. Эффективность лечения менее отчетлива на этом этапе, но все-таки может быть достигнута при симптоматической, комплексной, длительной терапии.

Стадия III (поздняя, терминальная) — характеризуется далеко зашедшими фиброзно-склеротическими, дистрофическими и сосудисто-некротическими изменениями в различных органах и тканях, тяжелым состоянием больных в связи с множеством выраженных клинических проявлений и клинико-функциональной недостаточностью одного или нескольких органов. Лечение на этой стадии обычно неэффективно, проводится лишь симптоматическая и поддерживающая терапия.

Лечебная программа

Основными принципами лечения системной склеродермии являются:

- раннее начало;
- патогенетическая обоснованность с воздействием на основные факторы патогенеза (применение противофиброзных препаратов для ингибирования интенсивного фиброзообразования; применение глюкокортикоидов и цитостатиков с целью подавления аутоантителообразования и иммунного воспаления; использование лекарственных средств, нормализующих тонус сосудов и систему микроциркуляции — вазодилататоров и антиагрегантов);
- комплексность;
- дифференцированный подход к назначению лекарственных препаратов с учетом стадии, степени активности, формы заболевания, характера и выраженности висцеральных поражений;
- длительное применение патогенетических лекарственных препаратов, позволяющих стабилизировать состояние больных и замедлить прогрессирование болезни.

Основные цели лечения системной склеродермии можно сформулировать следующим образом:

- купирование выраженной активности патологического процесса и перевод заболевания в неактивную фазу, т. е. достижение клинико-лабораторной ремиссии;
- коррекция сосудистых нарушений, профилактика их осложнений, улучшение системы микроциркуляции;
- уменьшение фиброза и замедление его прогрессирования;
- улучшение качества жизни;
- улучшение жизненного прогноза, увеличение продолжительности жизни.

Основные показания к госпитализации больных:

- впервые выявленная системная склеродермия,

особенно диффузная форма в ранней стадии для проведения лечения и разработки лечебных мероприятий на амбулаторном этапе;

- обследование с целью уточнения диагноза в случае предполагаемой системной склеродермии;
- тяжелое течение склеродермии с прогрессирующим синдромом Рейно, рецидивирующими язвенно-некротическими поражениями кистей и стоп, гангреной пальцев кистей и стоп;
- тяжелые прогрессирующие висцеральные поражения (фиброзирующий альвеолит, легочная гипертензия; сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, экссудативный перикардит; поражение желудочно-кишечного тракта — атония желудка, синдром мальабсорбции, кровотечения, склеродермический эзофагит);
- развитие склеродермического почечного криза со злокачественной артериальной гипертензией и нарушением функции почек;
- выраженная анемия (для лечения и дифференциальной диагностики, выявления причины анемии).

Лечебная программа при системной склеродермии включает следующие направления.

1. Режим больного.
2. Антифиброзная терапия.
3. Лечение гормональными (глюкокортикостероидами) и негормональными (цитостатические средства) иммунодепрессантами.
4. Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.
5. Сосудистая терапия (применение вазодилатирующих гипотензивных препаратов и антиагрегантов).
6. Антиоксидантная терапия.
7. Экстракорпоральные методы лечения.
8. Дифференцированная терапия с учетом поражения внутренних органов.
9. Локальная терапия, физиотерапия, массаж, лечебная физкультура.
10. Санаторно-курортное лечение.

Режим больного

Больного следует обязательно информировать о необходимости соблюдать определенный режим. Он должен избегать психоэмоциональных стрессовых ситуаций, длительного воздействия холода. Необходимо тепло одеваться, особенно в морозную погоду. Зимой следует носить шерстяные рукавицы и теплую обувь, шерстяные носки. Противопоказано активное пребывание на солнце. Больной должен прекратить курение и прием алкоголя, не следует злоупотреблять кофе и препаратами, вызывающими сосудистый спазм (симпатомиметики, эрготамин, β-адреноблокаторы, не обладающие вазодилатирующими свойствами, и др.).

Антифиброзная терапия

Как указывалось ранее, в патогенезе системной склеродермии огромное значение имеет резкое повышение активности фибробластов и гиперпродукция коллагена. Поэтому применение антифиброзных препаратов является патогенетически обоснованным.

Лечение D-пеницилламином

Основным антифиброзным препаратом, применяемым для лечения системной склеродермии, является D-пеницилламин. Небольшим антифиброзным эффектом обладают также мадекассол, диуцифон, ферментативные препараты лидаза и ронидаза, колхицин, диметилсульфоксид, унитиол.

D-пеницилламин является основным антифиброзным препаратом и, как показали исследования с позиций доказательной медицины, базисным, болезнь-модифицирующим препаратом, что объясняется следующими *механизмами действия*:

- воздействие на фибробласты и гладкомышечные клетки на внутриклеточном уровне, подавление синтеза коллагена и предотвращение его выхода из фибробластов, ингибирование поперечного связывания коллагеновых волокон, предупреждение избыточного образования фибриллярного коллагена III типа, замедление созревания коллагена;
- образование комплексных соединений с медью, удаление меди из организма, что приводит к активации коллагеназы (медь — ингибитор коллагеназы), в свою очередь активация коллагеназы вызывает распад коллагена;
- нарушение созревания коллагена, что ускоряет и облегчает его распад;
- иммуносупрессивное воздействие D-пеницилламина объясняется подавлением субпопуляции Т-лимфоцитов-хелперов, что нарушает антителообразование; кроме того, D-пеницилламин увеличивает содержание в коллагене сульфгидрильных групп, связывающих C1-компонент комплемента, что обусловливает меньшее участие всей системы комплемента в развитии иммунного воспаления. В итоге проявляется иммуносупрессивное действие D-пеницилламина.

Основные *показания* к назначению D-пеницилламина при системной склеродермии:

- ранняя стадия диффузной склеродермии;
- быстро прогрессирующая системная склеродермия;
- развитие фиброзных изменений внутренних органов (пневмофиброза, кардиосклероза).

D-пеницилламин выпускается в виде препаратов *пеницилламин* в таблетках по 250 мг и капсулах по 150 и 250 мг и *купренил* в таблетках по 250 мг. Установлено, что антифиброзный эффект пеницилламина развивается при применении его в суточной дозе 450–900 мг. Рекомендуется начинать лечение с первоначальной дозы, как указывает В. А. Насонова (1989), от 150 до 300 мг в течение 2 недель, а затем повышать дозу каждые 2 недели на 300 мг и довести до максимальной дозы 1800 мг. Однако терапевтический эффект может проявиться и на дозе 450–900 мг/сут. В национальном руководстве России «Ревматология» (2008) рекомендуется принимать дозу 450–900 мг/сут не менее 6–12 месяцев, затем постепенно снижать до поддерживающей дозы 250–300 мг/сут и принимать ее в течение 2–5 лет. В клинических рекомендациях «Ревматология» (2010) Ассоциации ревматологов России указывается, что эффективная доза препарата составляет 250–500 мг/сут. Следует отметить, что клинический эффект пеницилламина начинает проявляться не ранее 2–3 месяцев лечения.

В медицинской научной литературе уже давно описаны положительные результаты лечения D-пеницилламином. Steen и соавт. (1982) показали, что у больных ранней диффузной склеродермией лечение D-пеницилламином приводило к уменьшению выраженности и распространенности уплотнения кожи. Большой интерес представляет исследование Jimenez и Sigal (1991), продолжавшееся 15 лет. Авторы четко установили, что под влиянием лечения D-пеницилламином у 97 % больных системной склеродермией прекратилось прогрессирование заболевания, повысились эластичность и мягкость кожи, даже уменьшилась распространенность кожных поражений. Кроме того, не наблюдалось прогрессирования легочного пневмосклероза. Сходные результаты наблюдали Sattar и соавт. (1987). De Clerck и соавт. (1987) в многолетнем исследовании показали, что пеницилламин препятствует и развитию. и прогрессированию интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Аналогичные выводы сделаны также Steen и соавт. (1985), Halberg и соавт. (1997). Установлено также, что лечение D-пеницилламином оказывает протективное действие в отношении развития почечного криза (Steen и соавт., 1998). 5-летняя выживаемость больных, получавших D-пеницилламин, составила 88 % и была достоверно выше по сравнению с больными, его не получавшими (66 %).

Установлено также, что длительная терапия D-пеницилламином приводит к уменьшению суставно-мышечных проявления (объем движений в суставах увеличивается), уменьшению синдрома Рейно и трофических нарушений, к появлению положительной динамики со стороны миокарда, уменьшению поражения пищеварительной системы.

Однако при лечении D-пеницилламином возможно развитие *побочных эффектов*:

- артралгия;
- кожные сыпи, дерматиты, волчаночноподобный синдром, алопеция;
- лейкопения, тромбоцитопения;
- периферическая полинейропатия в связи с возможным развитием дефицита витамина B_6 (витамин B_6 целесообразно применять внутрь в дозе 25–50 мг/сут во время лечения D-пеницилламином);
- повышение температуры тела;
- поражение почек с развитием протеинурии (в тяжелых случаях — нефротического синдрома, гематурии);
- тошнота, рвота, боли в эпигастрии;
- аллергические реакции.

Наиболее опасными побочными эффектами D-пеницилламина являются поражение почек и угнетающее влияние на систему кроветворения. При развитии побочных действий D-пеницилламина надо решать вопрос о снижении дозировки или даже о его отмене. Если нефротический синдром не исчезает после отмены D-пеницилламина, необходимо провести его лечение глюкокортикостероидами.

Следует отметить, что в рекомендованных выше дозах пеницилламин переносится хорошо и больные получают его многие годы. В ходе лечения – делать общий анализ крови в первые 6 недель еженедельно, затем 1 раз в месяц.

Лечение мадекассолом

Мадекассол — экстракт растения Centella asiatica, произрастающего в Южной Африке и на Мадагаскаре, содержит азиатиковую и мадекассоновую кислоты. Препарат ингибирует синтез коллагена и других компонентов соединительной ткани, стабилизирует лизосомальные мембраны. Назначается в таблетках по 10 мг 3 раза в день (возможно повышение дозы до 60 мг/сут), а также в виде мази на область язв в течение 1 месяца (Н. Г. Гусева, 2004).

https://t.me/medknigi

Лечение дауцифоном

Дауцифон — противолепрозный препарат, оказывающий, кроме того, иммуномодулирующее и умеренное антифиброзное действие. Для лечения больных системной склеродермией применяется по 0,1–0,2 г 3 раза в день. Детального изучения препарата при склеродермии с позиций доказательной медицины не производилось.

Лечение ферментативными препаратами

Ферментативные препараты воздействуют на систему гиалуроновая кислота — гиалуронидаза и замедляют фиброзообразование. Эти препараты применяются при хроническом течении склеродермии и при очаговой склеродермии.

Противопоказаниями к назначению ферментативных препаратов является высокая активность процесса и резко повышенная сосудистая проницаемость.

Лидаза — препарат, содержащий гиалуронидазу, получен из семенников крупного рогатого скота. Вызывает расщепление гиалуроновой кислоты до глюкозамина и глюкуроновой кислоты и уменьшает ее вязкость.

Лечение лидазой проводится повторными курсами по 64 УЕ (в 1 мл 0,5 % раствора новокаина) подкожно или внутримышечно. Инъекции делают через день, на курс 12–14 инъекций.

Лидаза противопоказана при язвенной болезни, склонности к геморрагиям, почечной недостаточности.

Лидаза применяется также в виде электрофореза в целях воздействия на кожно-суставные проявления ССД. Для этого можно использовать следующую методику: 64 УЕ лидазы растворяют в 30 мл дистиллированной воды, добавляют 4–5 капель 0,1 н. раствора хлористоводородной кислоты и вводят с раздвоенного электрода (анода) на два сустава; длительность сеанса 20–30 мин.

Ронидаза — препарат гиалуронидазы для наружного применения, получен из семенников крупного рогатого скота.

Препарат применяется следующим образом. Порошок ронидазы наносят на увлажненную стерильным изотоническим раствором натрия хлорида стерильную марлевую салфетку (сложенную в 4–5 слоев), которую накладывают на пораженный участок, покрывают вощеной бумагой и фиксируют мягкой повязкой. Количество ронидазы зависит от площади пораженной поверхности и составляет 0,5 г и более на один прием. Повязку можно оставить на 16–18 ч. При высыхании повязки ее вновь увлажняют и добавляют такое же количество ронидазы. Назначают ежедневно в течение 15–60 дней. При длительном применении делают перерывы на 3–4 дня после каждых 2 недель лечения. Препарат хорошо переносится. Редко бывают аллергические реакции.

Аппликации диметилсульфоксида

Диметилсульфоксид (ДМСО) обладает обезболивающим и противовоспалительным действием, вызывает бактериостатический эффект, хорошо проникает через кожу и способен проводить через нее различные препараты (антибиотики, глюкокортикоиды, НПВС и др.), а также угнетать пролиферацию фибробластов и таким образом тормозить развитие соединительной ткани.

Местно на наиболее пораженные области (кисти, стопы и др.) рекомендуется использовать 50–70 % раствор ДМСО в виде аппликаций, курс лечения — 10–30 аппликаций по 30–40 мин. При хорошей переносимости назначают повторные курсы или длительное, в течение года, применение ДМСО.

Для повышения эффективности местного лечения ДМСО его можно сочетать с вазоактивными веществами, например, с раствором никотиновой кислоты (накладывают на кисти аппликацию 50 % раствора ДМСО в сочетании с 0,8 мл 1 % раствора никотиновой кислоты) или андекалином (ангиотрофином). При применении никотиновой кислоты отмечается потепление конечностей, уменьшение зябкости, акроцианоза, отека кожи, улучшается микроциркуляция. При сочетанном применении ДМСО и продектина улучшается микроциркуляция.

Иногда на месте аппликации димексида появляется раздражение кожи, которое исчезает при уменьшении концентрации препарата, смазывании кожи витаминизированными кремами; в течение 2 ч после процедуры не рекомендуется мыть руки.

Лечение колхицином

Колхицин — алкалоид клубней безвременника великолепного, применяется для купирования острого приступа подагры (см. главу «Лечение подагры»), лечения амилоидоза (снижает образование амилоидных фибрилл), лечения средиземноморской лихорадки (периодической болезни). В 1974 г. Alarcon-Segovia D. и соавт. установили нормализующее влияние колхицина на коллагенообразование (тормозит синтез коллагена), поэтому стали применять колхицин для лечения

https://t.me/medknigi

склеродермии. При лечении склеродермии колхицином кожа становится более эластичной, улучшаются трофика кожи, глотание, уменьшаются проявления синдрома Рейно.

Колхицин выпускается в виде препарата *Колхицин* в драже по 15,6 мг и в таблетках по 1 мг и в виде препарата *Колхикум-дисперт* в таблетках по 0,5 мг.

В. А. Насонова (1989) рекомендует начинать лечение колхицином в дозе 0,5 мг/сут и постепенно повышать до той дозы, при которой не наблюдается желудочно-кишечных расстройств. Следует учесть, что максимальная суточная доза колхицина составляет 3 мг, лишь при купировании острого приступа подагры допустима максимальная суточная доза 8 мг.

Н. Г. Гусева (2004) рекомендует для лечения системной склеродермии суточную дозу колхицина 2,0 мг. Колхицин следует принимать длительно, в течение нескольких месяцев. Эффективность колхицина обычно выражена лишь в ранней стадии болезни.

Длительное лечение колхицином не всегда возможно в связи с развитием *побочных эффектов*:

- желудочно-кишечные расстройства (наблюдаются наиболее часто): тошнота, рвота, боли в животе, исчезновение аппетита, диарея, нарушение функции печени (повышение содержания в крови аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы);
- развитие синдрома мальабсорбции с дефицитом витамина B_{12};
- депрессия, нейропатия;
- аллергические реакции — крапивница, кореподобная сыпь;
- лейкопения, нейтропения, гипопластическая анемия, тромбоцитопения (при длительном лечении);
- редко: азооспермия, нарушение функции почек, преходящая алопеция, миопатия.

При развитии выраженных побочных явлений необходимо уменьшить дозу колхицина или даже его отменить.

Лечение унитиолом

Унитиол является активным донатором сульфгидрильных групп, применяется в медицине обычно с дезинтоксикационной целью, при отравлениях органическими и неорганическими соединениями мышьяка, ртути, золота, хрома, кадмия, кобальта, меди, цинка, никеля, висмута, сурьмы, при отравлениях дихлорэтаном, 4-хлористым углеродом, сердечными гликозидами. Установлен положительный эффект унитиола при системной склеродермии, который, возможно, обусловлен способностью препарата связывать медь, что приводит к активации коллагеназы и под ее влиянием — к скорейшему распаду коллагена.

Унитиол выпускается в ампулах, содержащих 5 мл 0,5 % раствора препарата.

Лечение унитиолом улучшает функциональное состояние, может проявиться положительный эффект при полинейропатии. Методика лечения унитиолом системной склеродермии не разработана, детальных исследований по этому поводу не проводилось. Н. Г. Гусева (2004), С. Г. Левина (2002) называют унитиол в группе антифиброзных препаратов для лечения склеродермии. Можно рекомендовать внутримышечное введение унитиола по 5—10 мл через день, на курс 20—25 инъекций.

Возможные *побочные эффекты* унитиола: тошнота, рвота, тахикардия, повышение артериального давления, головокружение.

Нельзя применять лечение унитиолом при артериальной гипертензии.

Лечение гормональными и негормональными иммунодепрессантами

Этот раздел лечебной программы призван оказать воздействие на важнейшие факторы патогенеза системной склеродермии: дисбаланс В- и Т-лимфоцитов, гиперпродукцию аутоантител, избыток циркулирующих иммунных комплексов, иммунное воспаление.

Лечение глюкокортикостероидами

Глюкокортикостероиды обладают способностью ингибировать иммунный воспалительный процесс, гиперпродукцию аутоантител и в определенной степени тормозят избыточное фиброзообразование. В настоящее время назначение глюкокортикоидов производится при системной склеродермии по определенным показаниям с учетом степени активности и стадии заболевания, выраженности и локализации висцеральных поражений, характера течения болезни, причем характер течения является основным фактором для решения вопроса о назначении глюкокортикостероидов.

Н. Г. Гусева (2004) на основании своего богатого опыта ведения больных системной склеродермией и анализа литературных данных формулирует *показания к лечению глюкокортикостероидами системной склеродермии* следующим образом:

- острое и подострое течение заболевания с вы-

раженными иммунными и воспалительными изменениями (артрит, миозит, серозит, интерстициальный миокардит, интерстициальное поражение легких, увеличение СОЭ, СРП, циркулирующих иммунных комплексов, антинуклеарных антител и др.);
- обострение хронического течения системной склеродермии.

Методика применения глюкокортикостероидов:
- назначать глюкокортикостероиды при наличии показаний целесообразно в начальной стадии заболевания;
- начальная доза преднизолона обычно 20 мг/сут, она применяется до получения клинического эффекта и далее постепенно снижается (2,5 мг в 1–2 недели) до поддерживающей дозы 10–15 мг, которую при остром и подостром течении применять следует длительно (месяцами, годами), а при обострении хронической формы — короткими курсами (1–2 месяца);
- при наличии фиброзирующего альвеолита начальная доза преднизолона составляет 30–40 мг с последующим постепенным снижением при наступлении клинического эффекта. При фиброзирующем альвеолите лечение преднизолоном проводится в сочетании с D-пеницилламином и циклофосфамидом (см. далее);
- лечение преднизолоном при остром течении с характерным прогрессирующим, генерализованным фиброзированием различных органов и тканей необходимо комбинировать с базисным препаратом D-пеницилламином;
- при наличии у больного одновременно системной склеродермии и полимиозита преднизолон назначается в начальной дозе 40–50 мг/сут;
- при хроническом течении системной склеродермии с преобладанием склероза и атрофии тканей с выраженными сосудисто-трофическими нарушениями глюкокортикоиды не показаны (за исключением периода обострения);
- следует избегать назначения более высоких доз глюкокортикоидов, чем было рекомендовано выше, в связи с риском развития склеродермического почечного криза (Steen и соавт., 1994).

Под влиянием лечения глюкокортикоидами у больных системной склеродермией нормализуется температура тела, исчезают боли в суставах, мышцах, положительные изменения отмечаются со стороны кожи, внутренних органов, улучшается аппетит, прибавляется масса тела, нормализуются лабораторные (в том числе иммунологические) показатели или претерпевают значительную положительную динамику. Переносимость глюкокортикоидов удовлетворительная. В ходе лечения следует проводить мониторинг возможных системных побочных эффектов (артериальная гипертензия, стероидный сахарный диабет, кушингоидный синдром, остеопороз, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны). Следует отметить, что кушингоидный синдром при лечении глюкокортикостероидами системной склеродермии бывает редко. Полезно назначать ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг 1 раз в день), особенно при наличии эзофагита, гастрита, дуоденита.

Основные противопоказания к назначению глюкокортикостероидов: наличие активной инфекции, неконтролируемая артериальная гипертензия, наличие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, психические нарушения.

Лечение цитостатиками

В лечении системной склеродермии по разным показаниям применяются преимущественно такие негормональные иммунодепрессанты, как циклофосфамид, метотрексат, аминохинолиновые соединения, азатиоприн, циклоспорин. Как известно, негормональные иммунодепрессанты обладают способностью ингибировать аутоиммунные реакции, антителообразование, иммунный воспалительный процесс, но проявляют и непосредственно противовоспалительное действие, нарушая синтез провоспалительных цитокинов. Подробно механизм действия этих препаратов изложен в главах «Лечение ревматоидного артрита», «Лечение системных васкулитов».

Основными показаниями к назначению цитостатиков при склеродермии являются (Н. Г. Гусева, 2004):
- высокая активность и выраженное прогрессирование заболевания;
- фиброзирующий альвеолит;
- отсутствие эффекта от предшествующей терапии.

Лечение циклофосфамидом

Первоочередным и наиболее частым показанием к лечению циклофосфамидом является активный прогностически неблагоприятный фиброзирующий альвеолит и быстро прогрессирующее течение системной склеродермии.

Применяют циклофосфамид, как правило, в сочетании с преднизолоном, D-пеницилламином, иногда с плазмаферезом. Циклофосфамид назначают внутрь 2 мг/кг/сут или внутривенно капель-

но в виде пульс-терапии 1000 мг 1 раз в месяц. Внутривенное введение предпочтительнее перорального применения в связи с меньшей частотой побочных эффектов (в том числе геморрагического цистита). Пульс-терапию циклофосфамидом (1 раз в месяц) продолжают 6 месяцев, затем при положительной динамике спирографических показателей и рентгенологических данных интервал между сеансами пульс-терапии циклофосфамидом увеличивают до 2 месяцев, а при сохраняющемся и далее положительном эффекте — до 3 месяцев. Пульс-терапию циклофосфамидом при тяжелом фиброзирующем альвеолите необходимо проводить по меньшей мере в течение 2-х лет. В наиболее тяжелых случаях применяют комбинацию указанных препаратов с повторными сеансами плазмафереза. Доза D-пеницилламина в рекомендуемом комбинированном лечении составляет 300—600 мг/сут (Н. Г. Гусева, 2004).

Таким образом, схема лечения тяжело протекающего фиброзирующего альвеолита на начальном этапе выглядит следующим образом:

Преднизолон 30—40 мг/сут + D-пеницилламин 300—600 мг/сут + пульс-терапия циклофосфамидом (1000 мг внутривенно капельно 1 раз в месяц N 6) + плазмаферез.

В последующем, после улучшения состояния, дозы препаратов понижаются, лечение корригируется, как было указано выше. Под влиянием циклофосфамида не только улучшается общее состояние и функция легких, но и увеличивается выживаемость больных.

Побочные эффекты циклофосфамида см. подробно в главах «Лечение ревматоидного артрита» и «Лечение системного васкулита».

Лечение метотрексатом

Метотрексат больным системной склеродермией назначают при выраженном суставном синдроме в активной фазе болезни, а также при поражении мышц, включая перекрестную форму системной склеродермии (системная склеродермия + полимиозит или системная склеродермия + ревматоидный артрит). Установлено длительными наблюдениями за больными склеродермией, лечившимися метотрексатом, что метотрексат может улучшить состояние кожи, но не оказывает положительного влияния при поражении внутренних органов.

Метотрексат применяют по вышеперечисленным показаниям в дозе 7,5 мг/нед, при выраженном полимиозите возможно увеличение дозы до 15 мг/нед и даже больше. Лечение метотрексатом может продолжаться в течение 6 мес.-1 года и более.

Подробно о механизме действия и побочных эффектах метотрексата см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение азатиоприном

Азатиоприн в лечении системной склеродермии применяется редко, обычно при высокой активности, при наличии показаний к цитостатикам, в качестве альтернативного цитостатического препарата в связи с лучшей переносимостью. Нередко препарат назначается вместо циклофосфамида, когда больной уже находится на этапе поддерживающей терапии циклофосфамидом. Применяется азатиоприн в средних терапевтических дозах 150—200 кг/сут. О побочных эффектах азатиоприна см. в главе «Лечение системных васкулитов».

Лечение циклоспорином

Как было указано ранее, циклоспорин избирательно подавляет функцию Т-лимфоцитов, прежде всего Т-лимфоцитов-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, активно подавляет антителообразование и иммунное воспаление.

Контролируемые исследования показали положительную динамику поражения кожи у больных системной склеродермией, однако уменьшения клинических признаков органной патологии (прежде всего сердца и легких) не отмечалось. В связи с этим, а также в связи с выраженным нефротоксическим действием и частым развитием других побочных эффектов широкого распространения в лечении системной склеродермии циклоспорин не получил. Н. Г. Гусева (2004) указывает, что циклоспорин назначают при отсутствии эффекта от классической терапии системной склеродермии в дозе 2,5—3,9 мг/кг/сут после предварительного исследования функции почек и при отсутствии артериальной гипертензии. Следует помнить о возможности развития почечного криза у больных склеродермией при лечении циклоспорином (Clements и соавт., 1993; Denton и соавт., 1994).

О побочных эффектах циклоспорина см. подробно в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение аминохинолиновыми препаратами

Применение аминохинолиновых соединений в лечении системной склеродермии обусловлено их механизмом действия и определенным влиянием на патогенетические факторы заболевания.

https://t.me/medknigi

Подробно механизм действия аминохинолиновых соединений и их побочные эффекты изложены в главе «Лечение ревматоидного артрита». Здесь лишь еще раз подчеркнем, что аминохинолиновые соединения обладают умеренным иммунодепрессантным, а также антиагрегантным (это особенно важно при склеродермии), антиоксидантным, гиполипидемическим действием.

Аминохинолиновые препараты обычно включают в комплексную терапию при хроническом течении системной склеродермии. К аминохинолиновым соединениям относятся хлорохин (делагил) и гидроксихлорохин (плаквенил).

Хлорохин применяется в дозе 0,25 г/сут, плаквенил — в дозе 0,2–0,4 г/сут. Лечение продолжается в течение года непрерывно, после чего больные переводятся на курсовое лечение в весенний и осенний периоды года.

В ходе лечения аминохинолиновыми соединениями следует проводить мониторинг возможных побочных эффектов (см. главу «Лечение ревматоидного артрита»). Особенно важны регулярные осмотры офтальмолога (1–2 раза в год) для своевременного выявления ретинопатии.

Лечение внутривенным иммуноглобулином

Препараты иммуноглобулина для внутривенного введения подробно описаны в главе «Лечение системных васкулитов». Они нормализуют активность клеток иммунной системы, снижают высокую активность Т-лимфоцитов-хелперов, подавляют аутоантителообразование, ингибируют синтез провоспалительных цитокинов, помогают противостоять инфекции.

Внутривенный иммуноглобулин используют редко при системной склеродермии, но иногда при активном торпидном течении заболевания и при присоединении тяжелых инфекций внутривенный иммуноглобулин применяют в дозе от 0,4 до 2 г/кг/сут в течение 2–5 дней ежедневно, а затем ежемесячно повторяют курсы до наступления эффекта. Переносимость препарата удовлетворительная.

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами

Нестероидные противовоспалительные препараты можно рассматривать лишь как составную часть комплексного лечения системной склеродермии. Они не оказывают выраженного влияния на патогенетические механизмы, однако обладают противовоспалительным эффектом, проявляют небольшое антиагрегантное действие. Обычно нестероидные противовоспалительные препараты назначают для купирования суставного синдрома, мышечных болей и субфебрильной температуры тела. Предпочтение отдают селективным ЦОГ-2-препаратам в связи с отсутствием повреждающего влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта:

- нимесулид 0,1 г 2 раза в день внутрь;
- мелоксикам 7,5–15 мг 1 раз в день.

При отсутствии патологии желудочно-кишечного тракта можно применять неселективные ЦОГ-2 и ЦОГ-1-ингибиторы: диклофенак натрия (вольтарен) по 0,25 г 3 раза в день; вольтарен-ретард по 0,075 г 1–2 раза в день, индометацин (метиндол) 0,025 г 3 раза в день, метиндол ретард по 0,15 г 1 раз в день и др.

Подробно о механизме действия и побочных эффектах нестероидных противовоспалительных препаратов см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Сосудистая терапия: применение вазодилатирующих, гипотензивных препаратов и антиагрегантов

Сосудистая терапия является важнейшим разделом патогенетического лечения системной склеродермии, потому что способствует укреплению сосудистой стенки, нормализации тонуса сосудов и артериального давления, нормализации микроциркуляции и, следовательно, улучшению кровоснабжения органов и тканей. Основные показания к сосудистой терапии:

- синдром Рейно и его осложнения (ишемия, некрозы);
- легочная гипертензия;
- почечная артериальная гипертензия.

Применение вазодилатирующих препаратов

Лечение антагонистами кальциевых каналов

Антагонисты кальция имеют следующие механизмы действия:

- блокируют поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки, что вызывает расширение сосудов, в частности, артериол, прекапилляров;

https://t.me/medknigi

- снижают артериальное давление;
- нарушают синтез проагрегантных простагландинов и угнетают агрегацию;
- обладают антиатерогенными свойствами.

В силу вышеизложенных механизмов действия антагонисты кальция значительно улучшают состояние системы микроциркуляции.

Наиболее часто из антагонистов кальция применяют **препараты группы нифедипина** (коринфар, кордафен), которые назначают в суточной дозе 30–80 мг в 3–4 приема при наличии синдрома Рейно и сосудисто-трофических нарушений отдельными курсами или длительно, в течение года (при хорошей переносимости). Применение препаратов показано на любом этапе синдрома Рейно, даже при наличии серьезных трофических нарушений и начальной гангрены пальцев.

Однако нередко наблюдаются побочные эффекты нифедипина — головная боль, ощущение пульсации в голове, резкое покраснение лица, чувство жара, выраженное сердцебиение (как проявление активации симпатоадреналовой системы в ответ на значительную вазодилатацию и снижение артериального давления). Достаточно часто наблюдаются отеки в области нижних конечностей. Надо заметить, что указанные побочные эффекты могут наблюдаться при применении и других антагонистов кальция, но все-таки наиболее они выражены у дигидропиридиновых антагонистов кальция короткого действия, представителем которых как раз является нифедипин. Вследствие рефлекторной тахикардии после приема нифедипина возможно повышение потребности миокарда в кислороде и обострение ишемической болезни сердца. Поэтому при наличии у больных склеродермией ишемической болезни сердца применение нифедипина короткого действия противопоказано, таким больным следует рекомендовать дигидропиридиновые антагонисты кальция длительного действия — амлодипин 5–10 мг 1 раз в сутки, васкопин 5–10 мг 1 раз в сутки, норваск и кардилопин в той же дозе, исрадипин (ломир) в суточной дозе 5–7,5 мг в один прием; фелодипин (плендил) 5–10 мг 1 раз в сутки.

Можно также применять антагонисты кальция ритмозамедляющие: препараты группы фенилалкиламина (верапамил) и группы бензотиазепина (дилтиазем).

Препараты фенилалкиламина — *верапамил* (изоптин, финоптин) в таблетках по 40 мг и 80 мг 3 раза в день, лучше, конечно, в виде продленной формы — *верапамил-ретард* 240 мг 1 таблетка в день или *финоптин-ретард* 200 мг 1 раз в день.

Препараты бензотиазепина — *дилтиазем* в таблетках по 30 мг, 60 мг 3 раза в день или лучше ретардные формы в таблетках по 90 мг (*алтиазем*), *кардил* в таблетках по 120 мг 1 раз в день.

Препараты группы ритмозамедляющих антагонистов кальция реже вызывают побочные эффекты, в частности, не вызывают тахикардии и не противопоказаны при стенокардии.

Следует подчеркнуть, что лечение антагонистами кальция и увеличение дозы следует производить постепенно.

При развитии побочных явлений необходимо понизить дозу препарата или попытаться подобрать другой антагонист кальция. В последнее время появился новый дигидропиридиновый антагонист кальция лерканидипин (леркамен), который или не вызывает отеков голеней и стоп, или они минимальные, назначается по 10 мг 1 раз в день.

Н. Г. Гусева (2004) в Институте ревматологии РАМН провела сравнительное исследование эффективности трех препаратов антагонистов кальция — нифедипина, фендилина и верапамила у больных системной склеродермией. Наибольший эффект отмечен у нифедипина (коринфара), который в дозе 30–60 мг/сут отчетливо снижал частоту и продолжительность приступов синдрома Рейно у 2/3 больных, вызывал улучшение кожного и мышечного кровотока. Фендилин в суточной дозе 150–130 мг оказался эффективным лишь у 1/2 больных, верапамил — лишь у 1/3 больных (но не вызывал существенных побочных реакций). Длительный прием нифедипина улучшал микроциркуляцию и даже способствовал заживлению трофических язв.

Учитывая эти данные, можно сделать заключение о том, что препараты нифедипина (при отсутствии противопоказаний и побочных эффектов) наиболее предпочтительны у больных системной склеродермией.

Лечение ингибиторами АПФ

Ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) получили широкое распространение в лечении больных системной склеродермией. Они обладают разнообразными *механизмами действия*, здесь отметим лишь основные:

- подавление активности ангиотензинпревращающего фермента, что нарушает образование ангиотензина II (сильного вазоконстриктора), способствует системному расширению артериол и снижению артериального давления, уменьшению вазоспастических реакций;
- нормализация функции эндотелия;
- улучшение регионарного кровообращения в сердце, почках, головном мозге, скелетной мускулатуре и других органах;

- антиишемические эффекты;
- цитопротекция (в первую очередь в миокарде) — сохранение макроэргических соединений (фосфатов и цитозольных ферментов) внутри клеток в условиях ишемии и гипоксии;
- ренопротективный эффект (снижение повышенного гидравлического давления в клубочковых капиллярах за счет преимущественной вазодилатации эфферентных артериол);
- уменьшение проницаемости клубочкового фильтра в результате сокращения мезангиальных клеток и уменьшение протеинурии. Следует учесть, что у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, у которых функция почек поддерживается вазоконстрикцией артериол, ингибиторы АПФ снижают скорость клубочковой фильтрации, что может способствовать нарастанию креатинина в сыворотке крови;
- гиполипидемический и антиатеросклеротический эффект;
- уменьшение агрегации тромбоцитов и улучшение микроциркуляции.

Здесь были указаны лишь те механизмы действия ингибиторов АПФ, которые играют положительную роль в лечении больных системной склеродермией.

Учитывая вышеизложенные механизмы действия ингибиторов АПФ, основными *показаниями* к их назначению при системной склеродермии являются:

- хроническая склеродермическая нефропатия (применение ингибиторов АПФ отодвигает сроки развития почечной недостаточности и перевода не гемодиализ);
- склеродермический почечный криз (острая склеродермическая нефропатия) — применяют быстро действующий препарат каптоприл;
- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность при склеродермическом миокардиосклерозе.

Ингибиторы АПФ в зависимости от фармакокинетических особенностей подразделяются следующим образом (В. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, 1999):

- I класс — липофильные фармакологически активные средства, которые в печени преобразуются в неактивные метаболиты и выводятся с мочой (каптоприл);
- II класс — липофильные пролекарства, которые становятся активными в результате метаболизма в печени:
 - II А подкласс — препараты с преимущественно (более 60 %) почечной элиминацией — эналаприл, беназеприл, зофеноприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл;
 - II В подкласс — препараты с двумя основными путями элиминации — моэксиприл, рамиприл, фозиноприл;
 - II С подкласс — препараты с преимущественно печеночной элиминацией — спираприл, трандалаприл;
- III класс — гидрофильные фармакологически активные лекарства, которые не метаболизируются в печени, циркулируют в крови вне связи с белками и выводятся почками в неизмененном виде — лизиноприл.

Исследований о преимуществах того или другого класса ингибиторов АПФ при системной склеродермии не проводилось. Методика применения ингибиторов при склеродермическом поражении почек не отработана в виде международных рекомендаций.

При **острой склеродермической нефропатии** (склеродермический почечный криз) предпочтение следует отдавать быстро действующему активному препарату *каптоприлу* (капотену), который при высоком артериальном давлении можно вначале принять под язык в дозе 25 мг, в последующем принимать внутрь в течение суток в дозе 50–150 мг, иногда 300 мг/сут (суточная доза делится на 3–4 приема).

Можно вместо каптоприла для быстрого снижения артериального давления применить *эналаприл* внутривенно в виде препарата Энап (в ампуле 1 мл 0,125 % раствора, т. е. 1,25 мг). Препарат вводят внутривенно медленно (в течение 5 минут) в дозе 1 мл, при стойком высоком давлении через 6 часов введение этой дозы можно повторить.

Подробно лечение острой склеродермической нефропатии см. дальше в разделе «Дифференцированное лечение системной склеродермии».

При **хронической склеродермической нефропатии и артериальной гипертензии** ингибиторы АПФ применяются регулярно (они обладают антипротеинурическим и гипотензивным эффектами). Дозы препаратов индивидуальны и зависят от уровня артериального давления. Лечение проводится под контролем уровня калия и креатинина в крови, при нарастании креатинемии ингибиторы АПФ следует отменить. Предпочтительны препараты с двумя путями выведения.

При **хронической сердечной недостаточности** ингибиторы АПФ являются препаратами I ряда, в том числе при сердечной недостаточности, обусловленной склеродермическим кардиосклерозом. Они значительно уменьшают преднагрузку и постнагрузку, облегчают работу сердца, понижают потребность миокарда в кислороде. Подробно о лечении хронической сердечной недостаточ-

https://t.me/medknigi

ности ингибиторами АПФ см. в «Национальных рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХН» (третий пересмотр, Москва, 2009). Здесь лишь отметим, что лечение ингибиторами АПФ должно производиться под контролем артериального давления.

Ингибиторы АПФ вначале назначают в малых (стартовых) дозах, затем доводят постепенно до оптимальной терапевтической дозы:

- *эналаприл*: начальная доза 2,5 мг 2 раза в день, терапевтическая — 10 мг 2 раза в день;
- *каптоприл* — начальная доза 6,25 мг 2–3 раза в день, терапевтическая 25 мг 2–3 раза в день;
- *фозиноприл* — начальная доза 5 мг 1–2 раза в день, терапевтическая — 16–20 мг 1 раз в день;
- *периндоприл* — начальная доза 2 мг 1 раз в день, терапевтическая — 4 мг 1 раз в день;
- *лизиноприл* — начальная доза 2,5 мг 1 раз в день, терапевтическая — 10 мг 1 раз в день;
- *рамиприл* — начальная доза 2,5 мг 1 раз в день, терапевтическая доза — 5 мг 2 раза в день;
- *трандалаприл* — начальная доза — 1 мг 1 раз в день, терапевтическая — 2 мг 1 раз в день.

При лечении ингибиторами возможны побочные эффекты: сухой кашель, першение в горле, осиплость голоса, отек Квинке, аллергические кожные сыпи, нейтропения. В целом переносимость ингибиторов АПФ хорошая.

Лечение ингибиторами АПФ по вышеприведенным показаниям оказывает положительное влияние на состояние больных: уменьшает проявления сердечной недостаточности, нормализует артериальное давление, стабилизирует функцию почек, уменьшает нарушение микроциркуляции.

Лечение простагландином E_1

Простагландин E_1 (алпростадил) обладает выраженным сосудорасширяющим действием (вызывает дилатацию артериол и прекапиллярных сфинктеров с увеличением тканевого кровотока), улучшает микроциркуляцию и реологию крови, понижает агрегацию тромбоцитов, понижает высвобождение супероксидных анионов и лизосомальных ферментов, повышает деформируемость эритроцитов, снижает тромбообразование, повышает фибринолитическую активность, ингибирует действие фиброзирующего фактора роста, пролиферацию гладкомышечных клеток в стенке сосуда, оказывает протективное действие на эндотелий, снижает синтез коллагена.

В конечном итоге под влиянием простагландина E_1 (алпростадила) нормализуется артериальное давление (если оно было повышено), значительно увеличивается тканевой кровоток и, следовательно, улучшается трофика тканей.

Учитывая вышеизложенные свойства алпростадила, принято считать, что он является препаратом выбора при прогрессирующем распространенном синдроме Рейно и тяжелых сосудистых поражениях с ишемическими некрозами пальцев рук и ног.

Простагландин E_1 (алпростадил) выпускается в виде препаратов Алпростан (концентрат для инфузий, ампула 100 мкг) и Вазапростан (концентрат для инфузий в ампулах по 20 мкг). Вводится внутривенно капельно 20–40 мкг в 250–300 мг изотонического раствора натрия хлорида в течение 2–3 часов через день или ежедневно. На курс 10–20 инфузий. Возможные побочные эффекты: головная боль, головокружения; тошнота, рвота, диарея; тахикардия, артериальная гипотензия; флебит в месте введения, повышение температуры тела, повышенная потливость.

Н. Г. Гусева (2004) проводила изучение эффективности алпростадила у больных системной склеродермией и установила, что положительная динамика наступает уже после 2–3 инъекций препарата, но стабильный эффект проявляется после окончания курса и выражается в уменьшении частоты и интенсивности приступов синдрома Рейно, уменьшении зябкости и онемения ног, ишемических болей и язвенно-некротических поражений конечностей. Эффект от лечения простагландином E_1 сохранялся около 4–6 месяцев, поэтому целесообразно проводить 2 курса в год.

При выраженной и острой сердечной патологии, почечной и сердечной недостаточности и при выраженной индивидуальной непереносимости лечение алпростадилом противопоказано.

Лечение простациклином

Простациклин — простагландин, вырабатываемый эндотелиоцитами, обладает вазодилатирующим и антиагрегантным действием, благодаря чему значительно улучшает микроциркуляцию и трофику тканей.

Синтетические аналоги простациклина *илопрост* и *эпопростенол* являются высокоэффективными препаратами для лечения тяжелого прогрессирующего синдрома Рейно и его осложнений, а также легочной гипертензии при системной склеродермии.

Илопрост выпускается в виде препаратов *Вентавис* (раствор для ингаляций во флаконах 10 мкг/мл — для лечения легочной артериальной гипертензии) и *Иломедин* (концентрат для приготовления инфузии 20 мкг/1 мл и 67 мкг/2,5 мл)

https://t.me/medknigi

— для лечения легочной гипертерзии и тяжелого прогрессирующего синдрома Рейно. В течение первых 2–3 дней определяют индивидуальную переносимость препарата — лечение начинают со скоростью капельного внутривенного введения 0,5 нг/кг/мин в течение 30 мин. После этого дозу ступенчато увеличивают через каждые 30 мин на 0,5 нг/кг/мин под контролем артериального давления и частоты сокращений сердца. Точную скорость инфузии рассчитывают на основе массы тела и максимальной переносимости дозы в пределах 0,5–2,0 нг/кг/мин. Длительность — 4 недели.

Возможные побочные эффекты: падение артериального давления, кашель, головные боли, боли в грудной клетке, тошнота. При появлении побочных эффектов лечение прекращается и возобновляется через 4 недели. При нарушении функции почек дозу снижают в 2 раза.

Лечение кетансерином

Кетансерин является селективным блокатором 5НТ2-серотониновых рецепторов, обладает сосудорасширяющим действием, эффективен при синдроме Рейно и трофических нарушениях кистей и стоп. Хорошо переносится, особенно пожилыми людьми. Назначается в суточной дозе 40–80 мг.

Лечение антагонистами эндотелиновых рецепторов

Препараты этой группы (бозентан и ситаксентан) предназначены для лечения легочной гипертензии, развивающейся при системной склеродермии.

Бозентан является селективным антагонистом эндотелиновых рецепторов типа ЕТА и ЕТВ. Эндотелин 1 — мощный вазоконстриктор, превосходящий по силе вазоконстрикторного действия ангиотензин II. Эндотелин-1 связывается с рецепторами ЕТА и ЕТВ, расположенными в эндотелии и гладких миоцитах сосудов, вследствие чего резко спазмируются легочная артерия и ее ветви, артерии большого круга кровообращения и артериолы, повышается артериальное давление и развивается легочная гипертензия, индуцируется фиброз, клеточная пролиферация, гипертрофия и ремоделирование миокарда, эндотелин стимулирует также воспаление, в том числе сосудов. Бозентан, блокируя эндотелиновые рецепторы, устраняет эффекты эндотелина, происходит снижение давления в легочной артерии (уменьшается легочная гипертензия), повышается толерантность к физическим нагрузкам, увеличивается выживаемость.

Бозентан или траклир выпускается в таблетках по 62,5 мг и 125 мг, назначается внутрь вначале по 62,5 мг 2 раза в день, через 4 недели — по 125 мг 2 раза в день, максимальная доза по 250 мг 2 раза в день. В ходе лечения возможны побочные эффекты — диспепсические расстройства, сухость во рту, нарушение функции печени, приливы крови к лицу, артериальная гипотензия, сердцебиения, отечность голеней, головокружения, анемия.

Противопоказания к применению бозентана: гиперчувствительность, артериальная гипотензия (АД< 85 мм рт. ст.), острая порфирия, нарушение функции печени, прием циклоспорина.

Ситаксетан или телин — выпускается в таблетках по 100 мг. Является высокоселективным антагонистом рецепторов эндотелина типа А, способствует снижению давления в легочной артерии. Назначается для лечения легочной гипертензии по 100 мг 1 раз в день.

Возможные побочные эффекты: диспепсические расстройства, периферические отеки, приливы крови к лицу, головная боль, головокружения, бессонница, иногда анемия, повышение МНО, спазмы мышц, заложенность носа.

В ходе лечения рекомендуется 1 раз в месяц выполнять анализ крови на содержание билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, гаммаглютамилтранспептидазы, общий анализ крови перед началом лечения, затем через 1 и 3 месяца после начала лечения и каждые 3 месяца в ходе лечения.

Препарат противопоказан при нарушении функции печени и лицам, не достигшим 18 лет.

Лечение ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5

Эта группа препаратов применяется для лечения легочной гипертензии, развившейся у больных системной склеродермией, на основании того, что сосудистом русле легких содержится большое количество фермента фосфодиэстеразы типа 5. Экспрессия гена этого фермента и активность его резко увеличены при легочной гипертензии. Под влиянием фосфодиэстеразы типа 5 происходит инактивация циклического гуанозинмонофосфата, вызывающего вазодилатацию, в том числе и в пульмональном сосудистом русле, ветви легочной артерии спазмируются, давление в легочной артерии возрастает. Следовательно, высокая активность фосфодиэстеразы типа 5 способствует развитию легочной гипертензии. Это и послужило

https://t.me/medknigi

основанием для применения ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 для лечения легочной гипертензии, в том числе при системной склеродермии.

Силденафил — высокоэффективный и высокоселективный ингибитор фосфодиэстеразы типа 5. Этот препарат (виагра) широко применяется для лечения эректильной дисфункции.

Под влиянием силденафила ингибируется фосфодиэстераза типа 5, что сопровождается накоплением циклического гуанозинмонофосфата, вызывающего расслабление (вазодилатацию) сосудов кавернозных тел и увеличение их кровенаполнения, а также расширение легочных сосудов и уменьшение легочной гипертензии. В настоящее время лечение силденафилом рекомендовано при эректильной дисфункции и при легочной гипертензии.

Силденафил (виагра, ювена, потенциале, потенцагра, В-кар) выпускается в таблетках по 25, 50, 100 мг и для лечения легочной гипертензии применяется в суточной дозе от 25 до 150 мг (и даже 240 мг), которая делится на 3–4 приема. Дозы титруются постепенно, начиная от 25–50 мг 1 раз в сутки. Лечение длительное — многонедельное и даже многомесячное, продолжительность лечения не определена. Lichtenstein J. R. и соавт. (2003) показали, что прием силденафила 50 мг в день способствует заживлению дигитальных язв у больных системной склеродермией и синдромом Рейно.

Возможны побочные эффекты: головная боль, приливы крови к лицу, заложенность носа, диспепсия, диарея, редко — приапизм. При одновременном приеме с нитратами возможно резкое падение артериального давления.

Лечение антиагрегантами

Антиагреганты следует включать в комплексную терапию больных системной склеродермией, так как они уменьшают агрегацию тромбоцитов, снижают наклонность к образованию тромбов, улучшают систему микроциркуляции, кровоснабжение и трофику тканей.

Лечение ацетилсалициловой кислотой

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) — наиболее доступный и широко применяемый антиагрегант. Антиагрегантный эффект аспирина проявляется уже в малых дозах (30–50 мг/сут, но обычно применяемая доза аспирина как антиагреганта — 75–150 мг/сут) и обусловлен блокадой циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, торможением синтеза простагландинов и тромбоксана, ускоряющих агрегацию тромбоцитов.

Эффект снижения агрегации тромбоцитов развивается уже через 15–30 минут после приема аспирина и сохраняется на протяжении всего жизненного цикла тромбоцитов (7–10 суток). Наиболее целесообразно применять аспирин, покрытый защитной оболочкой (кишечнорастворимый), не растворяющейся в желудке:

- аспирин Кардио — 100 мг в 1 таблетке, принимается 1 таблетка в день, вечером;
- полокард — в таблетках по 75 мг или 150 мг 1 раз в день.

Лечение аспирином в малых дозах многомесячное, чаще всего аспирин в качестве антиагрегантного средства назначается при синдроме Рейно и трофических нарушениях.

Лечение дипиридамолом

Механизм антиагрегантного действия дипиридамола:

- конкурентное ингибирование фосфодиэстеразы в тромбоцитах и повышение в них циклического аденозинмонофосфата, обладающего способностью тормозить агрегацию тромбоцитов;
- стимуляция синтеза и высвобождения эндотелиоцитами простациклина, который снижает агрегацию тромбоцитов и расширяет сосуды.

Дипиридамол (курантил, персантин) выпускается в таблетках по 25 и 75 мг, назначается при синдроме Рейно и трофических нарушениях по 75 мг 3 раза в день в течение 3–4 месяцев.

В качестве антиагреганта может применяться при хронической склеродермической нефропатии, особенно при развитии нефротического синдрома в дозе 225–400 мг/сут в 3–4 приема.

Побочные эффекты при лечении дипиридамолом (курантилом) выражены слабо и преходящи: тошнота, дискомфорт в эпигастральной области, головокружение, покраснение лица, «синдром коронарного обкрадывания» при ишемической болезни сердца, тромбоцитопения, снижение артериального давления, кожные сыпи.

Основные противопоказания к лечению дипиридамолом: гиперчувствительность, выраженная ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, тяжелое поражение печени, значительное нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Лечение пентоксифиллином

Пентоксифиллин (трентал, агапурин) блокирует фосфодиэстеразу, увеличивает содержание цАМФ

https://medknigi

и цГМФ в гладкой мускулатуре сосудов, органах, тканях, форменных элементах крови, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает их деформируемость, улучшает условия микроциркуляции крови, снижает ее вязкость, усиливает фибринолиз, снижает уровень фибриногена плазмы, дает слабый сосудорасширяющий эффект.

Улучшение кровоснабжения тканей достигается при приеме трентала в суточной дозе 600–1200 мг, после улучшения состояния можно перейти на поддерживающие дозы 300 мг в сутки.

При тяжелых нарушениях микроциркуляции целесообразна инфузионная терапия. Вводят внутривенно 100 мг пентоксифиллина, растворенного в 250–500 мл 5 % раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида в течение 90–180 мин. (в зависимости от переносимости скорость введения — 30–50 капель в минуту). В дальнейшем при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена до 200–300 мг, в этих случаях его вводят внутривенно капельно 2 раза в день.

Инфузионная терапия длится обычно 3–7 дней, сочетается с приемом препарата внутрь. Курсовое лечение тренталом длится от 2–3 недель до нескольких месяцев.

При лечении тренталом возможны побочные действия: тошнота, боли в эпигастрии, при внутривенном введении — общая слабость, головокружение, чувство жара в конечностях, иногда кожный зуд.

Пентоксифиллин (трентал) выпускается в таблетках по 100 мг и драже ретард 400 мг, а также в ампулах по 5 мл 2 % раствора для внутривенного введения.

Противопоказания к применению пентоксифиллина: гиперчувствительность, геморрагические диатезы, кровоизлияние в головной мозг, острый период инфаркта миокарда, выраженный атеросклероз.

Лечение реополиглюкином

Реополиглюкин — 10 % раствор низкомолекулярного декстрана на изотоническом растворе натрия хлорида со средней молекулярной массой 35 000 ± 5000 дальтон.

Антиагрегантный эффект реополиглюкина обусловлен тем, что, покрывая тонкой оболочкой эритроциты, тромбоциты, он повышает их отрицательный заряд и усиливает взаимное отталкивание. Это снижает агрегацию форменных элементов, нормализует реологические свойства крови.

Лечение реополиглюкином проводится при отсутствии достаточного эффекта от лечения другими антиагрегантами, препарат вводится внутривенно капельно по 400 мл через день, 8–12 вливаний на курс. Целесообразно проводить 2–3 курса в год, в интервалах между курсами антиагреганты принимают внутрь. Может вызывать аллергические реакции.

Лечение ангиопротекторами

Ангиопротекторы — препараты, положительно влияющие на стенку сосудов, снижающие ее проницаемость, значительно улучшающие в ней метаболические процессы. Одновременно обладают антиагрегационным эффектом, улучшают микроциркуляцию и трофику тканей. Могут быть использованы в лечении синдрома Рейно и трофических кожных нарушений при склеродермии.

Эмоксипин — выпускается в ампулах по 1 мл 1 % раствора, 5 мл 3 % раствора, во флаконах по 100 и 200 мл 0,5 % раствора. Схема лечения при склеродермии не разработана. Можно применять внутривенно капельно 600–900 мг 1 раз в день в течение 4–5 дней, затем внутримышечно по 100–200 мг 1–2 раза в день в течение 14 дней. Курсы можно повторять 3–4 раза в год. Переносимость препарата хорошая.

Добезилат кальция (доксилек) — в капсулах по 500 мг, *доксиум* — в капсулах по 500 мг, *кальция добезилат* — в таблетках по 250 мг.

Препарат нормализует нарушенную (повышенную) проницаемость артериол и капилляров, улучшает микроциркуляцию и лимфодренаж, снижает агрегацию тромбоцитов.

У больных системной склеродермией кальция добезилат применяется преимущественно в комплексной терапии синдрома Рейно с трофическими нарушениями.

Препарат назначают внутрь по 250 мг 3 раза в день в течение 3 недель, затем по 250–500 мг 1 раз в день в течение 6–8 месяцев.

Побочные действия наблюдаются редко: диспепсические явления, аллергические реакции, головная боль, головокружения.

Лечение никотиновой кислотой

Никотиновая кислота применяется в виде 1 % раствора по 1 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 20–30 дней 2–3 раза в год. Препарат обладает сосудорасширяющим действием, улучшает микроциркуляцию, активирует фибринолиз и в конечном итоге способствует уменьшению проявлений синдрома Рейно и улучшению трофики.

https://t.me/medknigi

Лечение актовегином

Актовегин — это депротеинизированный гемодиализат из крови телят с низкомолекулярными пептидами и дериватами нуклеиновых кислот. Содержит около 30 % органических веществ (пептиды, аминокислоты, нуклеозиды), промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, липиды, олигосахариды, различные микроэлементы и 6 макроэлементов (Na, P, Ca, Mg, Si). Обладает многогранными механизмами действия, но применительно к лечению больных системной склеродермией отметим следующее:

- улучшает транспорт глюкозы в клетки и поглощение кислорода тканями, активирует процессы аэробного гликолиза в тканях;
- проявляет антиоксидантный эффект, ингибирует перекисное окисление липидов и, следовательно, устраняет повреждающее влияние на ткани свободнорадикальных соединений и перекисей; антиоксидантный эффект актовегина обусловлен тем, что в его состав входит фермент супероксиддисмутаза — ключевой фермент антиоксидантной системы;
- значительно улучшает микроциркуляцию, снижая агрегацию тромбоцитов;
- укрепляет сосудистую стенку;
- способствует эпителизации язвенно-некротических поражений кожи.

Актовегин выпускается в драже-форте по 200 мг; в ампулах по 2, 5 и 10 мл 4 % раствора для инъекций внутримышечно или внутривенно, во флаконах по 250 мл 20 % раствора для внутривенных капельных инфузий; в виде 20 % геля для местного применения.

Актовегин показан при тяжело протекающем синдроме Рейно с выраженными трофическими нарушениями, а также при полинейропатии у больных системной склеродермией. Другие показания препарата здесь не обсуждаются.

Рекомендуется вводить актовегин внутривенно капельно по 250—500 мл инфузионного раствора со скоростью 2—5 мл в минуту или 10—50 мл раствора для инъекций в 200—300 мл 5 % раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день в течение 2 недель, затем по 250 мл несколько раз в неделю в течение 2—3 недель. Можно применять внутримышечно по 5 мл 1 раз в день в течение 2—3 недель.

Актовегин можно принимать внутрь по 2 драже 3 раза в день в течение 1 месяца с дальнейшим повторением курсов 3—4 раза в год.

Из редких побочных эффектов отмечены аллергические реакции.

Для лечения язвенно-некротических поражений наносят мазь или гель актовегина непосредственно на очаг поражения (под повязку) 3—4 раза в день. Курс лечения может оказаться длительным — от 5—7 до 60 дней.

Антиоксидантная терапия

Активация перекисного окисления липидов, усиление процессов свободнорадикального окисления играет значительную роль в нарушениях эндотелиальной функции, нарушении трофики тканей, повышении агрегации тромбоцитов. Под влиянием образующихся в ходе перекисного окисления липидов свободнорадикальных соединений происходит повышение проницаемости лизосомальных мембран, выход из лизосом кислых гидролаз, которые усугубляют повреждение тканей.

Применение антиоксидантных препаратов ингибирует перекисное окисление липидов, стабилизирует лизосомальные мембраны, понижает агрегацию тромбоцитов, улучшает трофику тканей.

Антиоксидантной активностью обладает в определенной мере актовегин (см. выше). Кроме того, антиоксидантными свойствами (т. е. способностью подавлять перекисное, свободнорадикальной окисление липидов) обладает *N-ацетилцистеин.*

Sambo P. и соавт. (2001) проводили 11-недельное лечение этим препаратом больных системной склеродермией с синдромом Рейно и констатировали хорошую переносимость, безопасность и эффективность N-ацетилцистеина. Авторы показали, что на фоне приема N-ацетилцистеина как частота, так и выраженность атак синдрома Рейно, а также число дигитальных язв уменьшаются. Авторы считают полезным применение N-ацетилцистеина для лечения синдрома Рейно при системной склеродермии.

N-ацетилцистеин (флуимуцил, АЦЦ-лонг) выпускается в виде шипучих таблеток по 600 мг. Рекомендуется применять 1 таблетку в день в течение 5—6 недель и дольше.

Экстракорпоральные методы лечения

Экстракорпоральные методы лечения включают плазмаферез, гемосорбцию, гемофильтрацию. Наиболее часто эти методы применяются при активной, остро прогрессирующей склеродермии с поражением почек, при тяжелом поражении легких. Чаще всего используют плазмаферез, который проводят на фоне интенсивной те-

рапии, в частности, наряду с пульс-терапией циклофосфамидом. Механизм положительного действия плазмафереза заключается в элиминации циркулирующих иммунных комплексов, провоспалительных медиаторов, иммуномодулирующем эффекте, улучшении микроциркуляции, элиминации аутоантител, дезинтоксикации.

Дифференцированная терапия висцеральных поражений

Лечение поражения почек

Поражение почек является одним из наиболее значимых висцеральных поражений, нередко определяющих жизненный прогноз больного, и наблюдается у 50–65 % пациентов с системной склеродермией, чаще при диффузной кожной форме заболевания, но может развиваться и у больных с лимитированной формой склеродермии.

Выделяют две формы поражения почек — острую и хроническую склеродермическую нефропатию.

Лечение острой склеродермической нефропатии

Острая склеродермическая нефропатия (синонимы: истинная склеродермическая почка, склеродермический почечный криз) — наиболее тяжелое проявление почечной патологии у больного системной склеродермией. Это острая или быстропрогрессирующая почечная недостаточность, обусловленная тяжелым генерализованным окклюзирующим поражением внутрипочечных сосудов, патогенетически связанным с системной склеродермией (Н. А. Мухин, 2009), она развивается у 10–15 % больных. По сути — это острая почечная недостаточность, развившаяся у больного системной склеродермией при отсутствии других причин ее развития.

В основе острой склеродермической нефропатии лежат следующие *типы острого поражения сосудов почек*:

- отек, мукоидное набухание и пролиферация эндотелия междольковых и дуговых артерий;
- фибриноидный некроз артериол (и приносящих, и выносящих) и капилляров клубочков почек.

Кроме того, резко повышается агрегация тромбоцитов, появляются множественные микротромбы в капиллярах клубочков и в воротах клубочков. В результате развивается тяжелая ишемия почек и картина острой почечной недостаточности. Наряду с поражением клубочков наблюдаются тяжелые тубулоинтерстициальные изменения: кортикальные инфаркты, некрозы паренхимы, инфаркты группы канальцев. Огромную роль играет также быстро прогрессирующий почечный фиброгенез за счет увеличения секреции трансформирующего фактора роста β под влиянием ангиотензина II.

Н. А. Мухин (2009) пишет: «острая склеродермическая нефропатия представляет собой модель быстро прогрессирующего почечного фиброза, в основе которого лежат генерализованные расстройства микроциркуляции, а также гемодинамические и ишемические (но не иммунные) механизмы.

Основными *факторами риска развития* острой склеродермической нефропатии являются:

- распространенное выраженное диффузное поражение кожи и прогрессирующее поражение внутренних органов (сердца; легких — интерстициальный фиброз и легочная артериальная гипертензия; пищевода);
- стаж заболевания ≤ 5 лет;
- суставной синдром с поражением преимущественно крупных суставов (локтевых, коленных);
- высокие дозы глюкокортикостероидов (более 15 мг/сут по преднизолону) и применение их в дебюте болезни;
- лечение циклоспорином (он вызывает развитие интерстициального нефрита и артериальную гипертензию);
- анемия, особенно гемолитическая;
- применение рентгеноконтрастных веществ (особенно содержащих гадолиний);
- употребление наркотиков (кокаина и др.).

Факторы пусковые (триггерные): вирусная и бактериальная инфекция; переохлаждение; интенсивное пребывание на солнце (загар), травмы (особенно области почек), кровотечения различной локализации, прекращение лечения патогенетическими препаратами, применяемыми в терапии системной склеродермии.

Основные *диагностические и лабораторные признаки острой склеродермической нефропатии* (Е. М. Шилов, 2008; Н. А. Мухин, 2009):

- внезапное развитие тяжелой или нарастание уже существующей артериальной гипертензии (АД> 160/90 мм рт. ст.);
- быстро прогрессирующее, нарастающее ухудшение функции почек — по сути, быстрое развитие острой почечной недостаточности вплоть до олигоанурии;
- быстрое развитие гипертонической ретинопатии с ухудшением зрения, офтальмоскопически III-IV степень ретинопатии с геморрагиями,

плазморрагиями, отеком диска зрительного нерва;

- развитие гипертонической энцефалопатии (оглушенность, головная боль, рвота, судороги, возможны преходящие очаговые неврологические признаки);
- острая левожелудочковая недостаточность (часто с отеком легких), обусловленная высоким артериальным давлением и склеродермическим кардиосклерозом;
- характерные лабораторные изменения:
 а) общий анализ крови — анемия (нередко гемолитическая), лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ;
 б) общий анализ мочи — протеинурия (но нефропатический синдром с протеинурией более 3,0 г/сут не характерен), гиалиновые цилиндры, микрогематурия;
 в) биохимический анализ крови — гиперкреатининемия, увеличение мочевины, аминотрансфераз, билирубина (преимущественно неконъюгированного – вследствие гемолиза неиммунного генеза из-за микроангиопатии); гиперкалиемия;
 г) снижение скорости клубочковой фильтрации;
 д) высокое содержание в крови ренина.

Биопсию почки обычно не проводят в связи с тяжестью состояния.

Острая склеродермическая нефропатия является неотложным состоянием, лечение необходимо начать немедленно. К сожалению, оно недостаточно разработано.

Основные лечебные мероприятия:

- Немедленное снижение артериального давления с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а при недостаточном эффекте — дополнительным применением антагонистов кальция. Однако нельзя допускать чрезмерного снижения АД и гиповолемии. Ингибиторы АПФ признаны препаратами первого ряда при лечении острой склеродермической нефропатии, так как прежде всего именно они позволяют снизить летальность при острой склеродермической нефропатии. До их применения выживаемость в течение первого года составляла 18 %, после начала их использования — 76 % (Е. М. Шилов, 2008).

 Целевой уровень диастолического артериального давления — 90–80 мм рт. ст. Ингибиторы АПФ наиболее целесообразно применять в парентеральной форме. Эналаприл для внутривенного введения — энап — следует ввести внутривенно медленно в течение 5 минут (1 мл 0,125 % в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида), в последующем введение можно повторить через 4–6 часов. Капотен (каптоприл) следует принимать под язык 25 мг 3–4 раза в сутки, иногда больше, суточная доза может составить от 50–100 мг до 300 мг.

 При отсутствии достаточного гипотензивного эффекта от ингибиторов АПФ можно дополнительно применить дигидропиридиновые антагонисты кальция. Нифедипин (коринфар, кордафен и др.) 10 мг разжевать и проглотить, принимать 3–4 раза в сутки или ввести внутривенно медленно 5 мг адалата (нифедипин в ампулах по 1 мл 0,01 % раствора) в течение 4 часов (скорость введения составляет 10,4–20,8 мкг/кг/мин или 6,3–12,5 мг/ч). Побочные эффекты антагонистов кальция изложены выше.
- Внутривенные инфузии простагландина E_1 (альпростадила, вазапростана) — 20–40 мкг в 250–300 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 2–3 часов (см. выше). Лечение простагландином E_1 стали проводить в последние годы. Установлено, что простагландин E_1 устраняет микрососудистое повреждение почек, восстанавливает перфузию почечной паренхимы, существенной артериальной гипотензии при этом не возникает.
- Плазмаферез также можно использовать в комплексной терапии при недостаточном снижении артериального давления (вместе с плазмой удаляется избыток циркулирующего ренина, ангиотензина II).
- Ультрафильтрация крови — при сохраняющейся резко выраженной артериальной гипертензии.
- При развитии гиперкалиемии, нарастающей олигоанурии, прогрессировании гиперкреатинемии показан гемодиализ.

Прогноз при острой склеродермической нефропатии остается неблагоприятным, выживаемость в течение 5 лет не достигает 60 %. Н. А. Мухин (2009) указывает, что 23 % пациентов после первой атаки склеродермического почечного криза нуждаются в периодическом проведении гемодиализа в течение последующих 3 лет, еще у 41 % приходится проводить постоянный гемодиализ. Смерть при склеродермическом почечном кризе наступает от терминальной почечной недостаточности, острых нарушений церебрального кровообращения, острой левожелудочковой недостаточности.

В последние годы разрабатываются ***новые методы лечения острой склеродермической нефропатии***:

- применение пирфенидона — антагониста трансформирующего фактора роста-β;

https://t.me/medknigi

- лечение прямым ингибитором ренина — алискиреном;
- лечение низкомолекулярными гепаринами (их применение патогенетически обосновано, но пока не изучено);
- применение антагонистов эндотелина-1.

Лечение хронической склеродермической нефропатии

Клинически протекает долго без существенной симптоматики. Основными признаками длительное время могут быть протеинурия, уменьшение скорости клубочковой фильтрации. У 50 % больных имеет место артериальная гипертензия. Нефротический синдром развивается крайне редко. По мере прогрессирования развивается хроническая почечная недостаточность, которая может сочетаться с микроангиопатической анемией и тромбоцитопенией.

Лечение хронической склеродермической нефропатии заключается прежде всего в постоянном приеме ингибиторов АПФ в индивидуально подобранной дозе на фоне продолжающегося патогенетического лечения с включением антиагрегантов. При развитии терминальной стадии ХПН назначается постоянный гемодиализ или решается вопрос о трансплантации почек. Лечение ХПН см. подробно в соответствующих руководствах, в частности, в национальном руководстве России «Нефрология».

Лечение интерстициального поражения легких

Интерстициальный фиброз легких (альвеолит фиброзирующий) — одно из частых висцеральных проявлений системной склеродермии. Может развиться спустя несколько лет от начала склеродермии. Клинически проявляется прогрессирующей одышкой, особенно после физической нагрузки, реже — в покое, затруднением глубокого вдоха, жестким дыханием и крепитацией над всей поверхностью легких, особенно в базальных областях. Постепенно может присоединиться бронхит с кашлем и отделением слизистой мокроты. У некоторых больных могут возникать приступы удушья при вдыхании холодного воздуха — возможно, вследствие внезапного спазма сосудов малого круга (своеобразный эквивалент периферического синдрома Рейно). Постепенно нарастает дыхательная недостаточность, формируется клиника хронического легочного сердца (набухают шейные вены, выслушивается акцент II тона и его расщепление во II межреберье справа у края грудины, систолический шум относительной трикуспидальной недостаточности).

При декомпенсации хронического легочного сердца появляются периферические отеки и увеличение печени. Подробно клинику хронического легочного сердца см. в 1 томе «Руководства по лечению внутренних болезней».

Для диагностики интерстициального поражения легких используются рентгенологическое исследование и компьютерная томография легких. Рентгенологически при интерстициальном поражении легких (фиброзирующем альвеолите) определяются деформация и усиление легочного рисунка, особенно в нижних отделах легких. Компьютерная томография высокого разрешения выявляет картину «сотового легкого» и неравномерное «стекловидное» затемнение легочной ткани, обусловленное активным альвеолитом.

Имеются сообщения также о том, что у больных с интерстициальным поражением легких возможно в последующем развитие бронхоэктазов, перифокальной пневмонии, разрыв субплевральных кист с пневмотораксом, абсцедирование, рак легких (риск развития рака легких у больных системной склеродермией выше в 3—5 раз по сравнению с популяционным риском; у курящих больных риск развития рака легких еще выше).

Факторами риска интерстициального заболевания легких являются диффузная форма системной склеродермии и наличие антител к топоизомеразе-1 (т. е. к Scl-70).

Общепринято считать, что наиболее эффективным методом лечения интерстициального поражения легких при системной склеродермии является комбинированная терапия глюкокортикостероидами и циклофосфамидом.

Преднизолон назначают в суточной дозе 20—30 мг (Н. Г. Гусева рекомендует суточную дозу 30—40 мг), превышение этих доз опасно из-за риска развития склеродермического почечного криза (острой склеродермической нефропатии). Если по данным клинических и лабораторных методов возникает угроза развития склеродермического криза, дозу преднизолона снижают до 20 мг в сутки.

Лечение первоначальной дозой препарата продолжается в течение 1 месяца с последующим постепенным снижением до поддерживающей дозы 10—15 мг (снижение дозы производится медленно, на 2,5—5 мг в 7—10 дней).

Циклофосфамид назначается внутривенно капельно в дозе 800—1000 мг 1 раз в месяц или внутрь ежедневно в дозе 2 мг/кг/сут. Однако введение циклофосфамида внутривенно более

целесообразно, так как при этом выраженность и частота побочных эффектов меньше.

Пульс-терапия циклофосфамидом проводится 1 раз в месяц в течение 6 месяцев. При наличии положительной динамики рентгенологических изменений, спирографических показателей (в первую очередь жизненной емкости легких) интервал между пульс-терапией циклофосфамидом увеличивается до 2 месяцев, а в последующем при сохраняющейся или нарастающей положительной динамике — до 3 месяцев.

Длительность лечения циклофосфамидом в виде пульсовой терапии должна составлять по меньшей мере 2 года. В дальнейшем в каждом случае вопрос решается индивидуально, в ряде случаев удается поддерживать достигнутый положительный эффект приемом D-пеницилламина, некоторые больные нуждаются в приеме внутрь поддерживающих доз цитостатиков, обычно азатиоприна (имурана), он менее токсичен и лучше переносится.

Лечение циклофосфамидом и преднизолоном при наиболее тяжелом течении фиброзирующего альвеолита рекомендуется сочетать с плазмаферезом.

Существует противоречивое мнение в отношении эффективности *D-пеницилламина* при фиброзирующем альвеолите у больных системной склеродермией. Selman M. и соавт. (1998) считают D-пеницилламин неэффективным препаратом при наличии интерстициального поражения легких. Н. Г. Гусева (2004), В. И. Мазуров (2009) при лечении интерстициального фиброза легких у больных системной склеродермией назначают D-пеницилламин в суточной дозе 300–600 мг, но рекомендуют применять его вместе с лечением преднизолоном и циклофосфамидом.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что лечение интерстициального поражения легких у больных системной склеродермией должно быть комплексным и включать преднизолон, циклофосфамид, D-пеницилламин (в связи с его отчетливым антифиброзным эффектом), плазмаферез (в наиболее тяжелых случаях). При неэффективности медикаментозного лечения и неуклонно прогрессирующей дыхательной недостаточности показана трансплантация одного легкого (по эффекту равноценно трансплантации обоих легких).

Лечение легочной артериальной гипертензии

Легочная гипертензия развивается у 20–40 % больных системной склеродермией обычно через 10–12 лет от начала заболевания (у отдельных больных с выраженным поражением легких много раньше). Основные механизмы развития: нарушение газообмена в легких в связи с развитием фиброзирующего альвеолита, спазм и значительное утолщение стенки легочных артериол.

Основные клинические признаки: прогрессирующая, нарастающая одышка, акцент и раздвоение II тона на легочной артерии и трикуспидальном клапане, более отчетливо выслушивающиеся на высоте вдоха.

Помогает в диагностике легочной гипертензии эхокардиография, окончательно верифицировать ее можно с помощью катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии (к этим инвазивным методам прибегают редко).

Легочная гипертензия приводит к формированию хронического легочного сердца с последующей правожелудочковой сердечной недостаточностью, возможно развитие тромбоза легочной артерии.

Лечение следует начинать как можно раньше в связи с плохим жизненным прогнозом таких больных. Подробно лечение легочной гипертензии описано в соответствующей главе в 1 томе руководства «Лечение внутренних болезней». Здесь лишь еще раз отметим, что для лечения применяют: антагонисты кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (нифедипин, для длительного приема удобны препараты длительного действия — амлодипин, норваск и др.) после предварительно проведенного острого теста с вазодилататорами; синтетические аналоги простациклина — трепростинил, берапрост (стабильный аналог простациклина, принимаемый внутрь), илопрост (в ингаляциях, внутрь и внутривенно) и простациклин внутривенно в виде стабилизированной формы эпопростенола; антагонисты рецепторов эндотелина 1 (бозентан, ситаксентан, амбризентан); ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил — виагра и другие аналоги).

Рекомендуется также применение антикоагулянта непрямого действия — варфарина в суточной дозе, обеспечивающей МНО в пределах 2,0–3,0. Длительный прием варфарина улучшает жизненный прогноз больных склеродермией с легочной гипертензией (Fuster V. и соавт., 1984; Archer S. и соавт., 2000).

Лечение поражений пищевода, желудка и кишечника

Поражения пищевода характеризуются развитием склеродермического эзофагита, основными

клиническими проявлениями которого являются: дисфагия, ощущение кома за грудиной, стойкая достаточно выраженная изжога, особенно в положении лежа, боли за грудиной во время еды (особенно при развитии эрозивного эзофагита).

Важно отметить (и это учитывается при лечении) развитие гипотонии пищевода в связи с распространенным фиброзом и атрофией гладкомышечного слоя.

Рентгенологически при склеродермическом эзофагите определяется исчезновение перистальтических волн, замедление прохождения бария, расширение верхних отделов пищевода и сужение в нижнем отделе, иногда грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

В связи с гастроэзофагеальным рефлюксом нередко появляются эрозивно-язвенные поражения пищевода, которые выявляются при ФЭГДС.

У отдельных больных возможно развитие эзофагита Баррета (метаплазия, замещение многослойного плоского неороговевающего эпителия слизистой оболочки нижней трети пищевода цилиндрическим кишечным эпителием), который является предраковым состоянием.

Поражение желудка и двенадцатиперстной кишки при склеродермии характеризуется их атонией и расширением, что проявляется болями, ощущением тяжести и переполненности в подложечной области.

Поражение кишечника наблюдается реже. Вовлечение в патологический процесс тонкой кишки проявляется болями (преимущественно в околопупочной области), диареей и выраженным синдромом мальабсорбции (см. подробно во 2 томе руководства «Лечение внутренних болезней»). При преимущественном поражении толстой кишки могут наблюдаться выраженные запоры.

Основная цель лечения поражения пищевода и желудка — уменьшение проявлений гастроэзофагеального рефлюкса и улучшение моторно-эвакуаторной функции пищевода и желудка. Больным рекомендуются:

- дробное питание;
- избегать горизонтального положения в течение 3 часов после приема пищи;
- спать с приподнятым изголовьем;
- принимать ингибиторы протонной помпы (омепразол по 20–40 мг в день) и прокинетики (мотилиум или домперидон по 10 мг 3 раза в день) для нормализации моторной функции желудка и пищевода.

При поражении кишечника и развитии синдрома мальабсорбции следует придерживаться лечебной программы, изложенной в главе «Лечение синдромов нарушенного пищеварения и всасывания» во 2-м томе «Руководства по лечению внутренних болезней».

Для улучшения перистальтики кишечника при интестинальной псевдообструкции и симптоматике паралитического илеуса в последние годы рекомендуют применять аналог соматостатина октреотид 50 мг в день подкожно.

Лечение поражений сердца

Поражение сердца при системной склеродермии может проявляться развитием миокардиосклероза (при этом имеется дилатация сердца, аритмии, атриовентрикулярная блокада различной степени, возможно развитие сердечной недостаточности), перикардита (чаще фибринозного, реже — экссудативного, в распознавании которого ведущую роль играет эхокардиография), формированием порока сердца (чаще митрального), развитием миокардита.

При развитии манифестного перикардита рекомендуется лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикостероидами (преднизолон в суточной дозе 15–30 мг), при накоплении значительного количества жидкости в полости перикарда производится перикардиоцентез.

Лечение миокардита проводится глюкокортикостероидами.

Лечение аритмий рекомендуется проводить, если они значительно выражены (политопные, частые, групповые экстрасистолы, особенно рано возникающие типа «R» на «T», пароксизмальная желудочковая тахикардия, трепетание предсердий). Препаратом выбора считается амиодарон (кордарон), при желудочковых нарушениях сердечного ритма можно применять также новокаинамид (при отсутствии сердечной недостаточности).

Лечение β-адреноблокаторами нецелесообразно (они усиливают проявления синдрома Рейно). При развитии хронической сердечной недостаточности препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, при развитии отечного синдрома — петлевые диуретики (фуросемид, торасемид).

Лечение CREST-синдрома

CREST-синдром — сочетание кальциноза мягких тканей, преимущественно в области пальцев рук и в периартикулярных зонах, синдрома Рейно, эзофагита, телеангиэктазий). Лечится так, как описано выше (см. лечение эзофагита, синдро-

https://t.me/medknigi

ма Рейно). Специфических методов лечения не существует.

Локальная терапия

Целью локальной терапии при ССД является уменьшение выраженности и предупреждение прогрессирования фиброзных изменений (кожи, опорно-двигательного аппарата) и сосудистых нарушений. Применяются следующие виды местной терапии:

- аппликации диметилсульфоксида (димексида) — см. в разделе «Антифиброзная терапия»;
- аппликации сульфатированных гликозаминогликанов.

При ССД и синдроме Рейно применяются сульфатированные гликозаминогликаны, полученные из роговицы крупного рогатого скота. Препарат наносится в виде мази на кисти и нижнюю треть предплечья 2 раза в день. Эффект лечения проявляется снижением индурации, уменьшением гиперпигментации кожи, частоты и выраженности приступов синдрома Рейно.

Местное физиотерапевтическое лечение

Местное физиотерапевтическое лечение проводится при отсутствии минимальной активности процесса. Рекомендуются электрофорез с лидазой (см. выше), фонофорез гидрокортизона, электрофорез с никотиновой кислотой, димексидом (ДМСО), лазерная терапия, локальная акупунктура, тепловые процедуры — аппликации парафина, озокерита. При хроническом течении заболевания показаны сероводородные (при преимущественном поражении кожи) и радоновые ванны (при преимущественном поражении суставов).

Л. Е. Зиганшина и соавт. (2003) предлагают метод электрофореза 5 % раствора ксимедона (пиримидиновый иммунотропный препарат) 15–20 процедур, что приводит к улучшению состояния кожи, сокращению сроков заживления изъязвлений, уменьшению индурации, площади поражения кожи. Целесообразно сочетать с приемом препарата внутрь — 0,5 г 3 раза в день перед едой в течение 5 недель.

ЛФК, массаж

В комплексное лечение больных ССД входит применение лечебной физкультуры, лечебного массажа. Особое внимание обращают на специальный комплекс упражнений для мимической мускулатуры лица, а также для уменьшения сгибательных контрактур в суставах, особенно в межфаланговых. В зависимости от преобладания периферической или органной патологии используют различные варианты массажа — сегментарный, комбинированный, общий, локальный.

ЛФК и массаж назначают в период минимальной активности процесса под контролем общего состояния и состояния сердечно-сосудистой системы.

Обычно рекомендуется 2 курса в год по 25–30 процедур каждый.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение показано больным с хроническим течением ССД и проводится в условиях специализированных курортов Кавказа и Крыма (Пятигорск, Сочи, Евпатория), а также на курортах Сергиевские минеральные воды, Ключи и др.

При преобладании поражения опорно-двигательного аппарата, умеренных контрактурах, индуративных изменениях кожи показано лечение в Евпатории с использованием рапных ванн и грязевых аппликаций, а также на курортах Пятигорска, Цхалтубо с применением радоновых ванн.

При преобладании поражения кожи, нерезко выраженных висцеральных и сосудистых проявлениях показаны сероводородные, радоновые и углекислые ванны и суховоздушные радоновые процедуры (Пятигорск).

При наличии фиброзных контрактур рекомендуется пелоидотерапия.

Противопоказано санаторно-курортное лечение больным с высокой активностью процесса и выраженными висцеральными поражениями.

Трехэтапное лечение больных ССД предусматривает лечение в стационаре, поликлинике и в санаторно-курортных условиях.

I. В стационаре проводится комплексная патогенетически обоснованная терапия — с учетом основных клинических проявлений, активности течения ССД и индивидуальных особенностей больного. В стационаре осуществляется лечение высокими, подавляющими активный патологический процесс дозами необходимых препаратов и определяется объем лечебных мероприятий на других этапах.

II. В поликлинике производится поддерживающая адекватная терапия, санация очагов инфекции, профилактические мероприятия, диспансеризация, профориентация, трудоустройство больных.

https://t.me/medknigi

III. Санаторно-курортное лечение включает реабилитационные мероприятия с дифференцированным использованием бальнеофизиотерапии, грязелечения и других курортных факторов.

Трудоустройство больных

При остром и подостром течении ССД больные ограниченно трудоспособны и переводятся на инвалидность.

При хроническом течении ССД больные ограниченно трудоспособны и должны быть освобождены от тяжелой физической работы, воздействия химических агентов, вибрации, охлаждения, температурных колебаний.

Диспансеризация

Все больные системной склеродермией подлежат пожизненному диспансерному наблюдению, которое осуществляет ревматолог, а при его отсутствии — участковый терапевт.

Цели диспансерного наблюдения: оценка состояния больного и активности заболевания, своевременная диагностика его прогрессирования, выявление висцеральной патологии, коррекция и продолжение назначенной в стационаре терапии.

Диспансерный врачебный осмотр осуществляется 2—3 раза в год, а при наличии продолжающейся активности заболевания после проведенного стационарного лечения и при наличии выраженных висцеральных поражений — каждые 3 месяца.

При каждом посещении пациентом врача выполняются:

- осмотр и физикальное исследование состояния внутренних органов;
- общий анализ крови и мочи, анализ мочи на суточную протеинурию;
- биохимический анализ крови: определение содержания в крови билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гаммаглютамилтранспептидазы, общего белка, белковых фракций, мочевины, креатинина, сывороточного железа, калия, натрия;
- исследование состояния функции внешнего дыхания и эхокардиография;
- ЭКГ.

Рентгенологическое исследование легких и ФЭГДС — 1 раз в год.

При осмотре больного необходимо обращать внимание на распространенность и выраженность уплотнений кожи, динамику синдрома Рейно, усиление или появление дисфагии, симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, аритмий, признаков недостаточности кровообращения, на величину артериального давления.

Беременность при системной склеродермии

Беременность не противопоказана при лимитированной форме и хроническом течении с низкой активностью или неактивном течении с отсутствием выраженных висцеральных поражений. Однако необходимо предупредить пациентку о возможном обострении заболевания, возможном развитии органной патологии.

Беременность противопоказана при диффузной форме системной склеродермии, выраженных нарушениях функции сердца, легких, почек.

Ведение беременности должно осуществляться совместно ревматологом и акушером-гинекологом с учетом состояния внутренних органов и возможности применения лекарственных препаратов для лечения склеродермии.

Прогноз при системной склеродермии

Только при хронической лимитированной склеродермии прогноз сравнительно благоприятный, при остальных формах, особенно при выраженных нарушениях, жизненный прогноз неблагоприятный. 5-летняя выживаемость больных системной склеродермией, как указывает Н. Г. Гусева (2008), в среднем составляет 68 %.

Предвестники неблагоприятного прогноза (Н. Г. Гусева, 2008):

- диффузная форма заболевания;
- быстро прогрессирующее течение болезни;
- возраст начала заболевания старше 45 лет;
- мужской пол;
- наличие фиброзирующего альвеолита;
- легочная гипертензия;
- поражение почек в первые 3 года болезни;
- анемия;
- высокие показатели СОЭ в первые 2 года заболевания;
- протеинурия уже в начале заболевания.

В заключение приводим основные положения рекомендаций EULAR (Европейской антиревматической лиги) по лечению системной склеродермии (2009).

https://t.me/medknigi

Рекомендации EULAR по лечению системной склеродермии (2009)

Приведены 14 финальных рекомендаций, подтвержденных результатами исследований, выполненных с позиций доказательной медицины.

I. Склеродермическая дигитальная васкулопатия (синдром Рейно, дигитальные язвы)

1. Метаанализы исследований по применению дигидропиридиновых антагонистов кальция и 1 метаанализ по применению простаноидов показал, что нифедипин и препарат илопрост для внутривенного введения уменьшают частоту и выраженность синдрома Рейно при системной склеродермии. Дигидропиридиновые антагонисты кальция, обычно нифедипин внутрь, должны быть применены как препараты первой линии для лечения синдрома Рейно при склеродермии, илопрост для внутривенного введения или другие доступные простаноиды для внутривенного введения должны быть применены при выраженном синдроме Рейно.
2. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что внутривенные простаноиды (в особенности илопрост) эффективны в лечении дигитальных язв у больных системной склеродермией. Внутривенные простаноиды (в особенности илопрост) должны быть использованы для лечения активных дигитальных язв у пациентов с системной склеродермией.
3. Бозентан не доказал свою эффективность в лечении активных дигитальных язв у больных с системной склеродермией. В двух высококачественных рандомизированных клинических исследованиях доказана эффективность бозентана в предупреждении дигитальных язв у больных с диффузной склеродермией, особенно при наличии множественных дигитальных язв.

Бозентан должен быть назначен больным с диффузной формой системной склеродермии с множественными дигитальными язвами при недостаточной эффективности антагонистов кальция и простагландинов.

II. Легочная артериальная гипертензия у больных системной склеродермией

4. В двух высококачественных рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что бозентан повышает физическую активность, функциональный класс и некоторые гемодинамические параметры у больных легочной артериальной гипертензией. Бозентан должен быть обязательно использован для лечения легочной артериальной гипертензии у больных системной склеродермией.
5. В двух высококачественных рандомизированных исследованиях показано, что синтаксентан улучшает физическую активность, функциональный класс и некоторые гемодинамические параметры при легочной артериальной гипертензии. В настоящее время синтаксентан может также применяться для лечения легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией.
6. В одном высококачественном рандомизированном контролируемом исследовании показано, что силденафил увеличивает физическую активность, функциональный класс и некоторые гемодинамические параметры у больных с легочной артериальной гипертензией. Силденафил может применяться для лечения легочной артериальной гипертензии у больных системной склеродермией.
7. В одном высококачественном рандомизированном контролируемом исследовании показано, что постоянное внутривенное введение эпопростенола увеличивает физическую активность, функциональный класс и гемодинамические параметры при легочной артериальной гипертензии, ассоциированной со склеродермией. Внутривенное введение эпопростенола должно быть применено в лечении больных с тяжелой легочной гипертензией, обусловленной склеродермией.

III. Склеродермическое поражение кожи

8. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что метотрексат улучшает состояние кожи у больных с ранней диффузной склеродермией. Положительного влияния на другие органные проявления не установлено. Метотрексат может быть рекомендован для лечения поражения кожи у больных диффузной системной склеродермией.

IV. Склеродермическое интерстициальное поражение легких

9. На основании анализа результатов двух высококачественных рандомизированных контролируемых исследований циклофосфамид, несмотря на его токсичность, должен быть рекомендован для лечения интерстициального поражения легких при системной склеродермии.

V. Склеродермический почечный криз

10. Несмотря на недостаточное количество рандомизированных контролируемых ис-

следований, эксперты считают, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента должны быть применены в лечении склеродермического криза.

11. Результаты 4 ретроспективных исследований показали, что применение глюкокортикостероидов ассоциируется с высоким риском склеродермического почечного криза. Применение глюкокортикостероидов у больных системной склеродермией требует постоянного мониторинга артериального давления и функции почек.

VI. Поражение желудочно-кишечного тракта у больных системной склеродермией

12. Несмотря на недостаточное количество специальных рандомизированных контролируемых исследований, эксперты считают, что ингибиторы протонной помпы должны применяться для профилактики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эзофагеальных язв и стриктур при системной склеродермии.
13. Несмотря на недостаточное количество специальных рандомизированных контролируемых исследований, эксперты считают, что прокинетики должны применяться для лечения симптомов нарушения моторики (дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ощущение раннего насыщения, переполнения желудка, вздутия живота, псевдообструкция и др.).
14. Несмотря на недостаточное количество специальных рандомизированных контролируемых исследований, эксперты считают, что при развитии мальабсорбции, обусловленной бактериальным ростом, могут быть использованы ротирующие антибиотики.

https://t.me/medknigi

85 Лечение синдрома Шегрена

Синдром Шегрена — хроническое аутоиммунное заболевание, относящееся к группе диффузных заболеваний соединительной ткани, характеризующееся поражением экзокринных желез (прежде всего слезных и околоушных) с лимфоидно-плазмоклеточной инфильтрацией и гипофункцией, что клинически проявляется ксеростомией, ксерофтальмией, сухостью слизистых оболочек носа, гортани, трахеи, бронхов, женских половых органов, атрофическим гастритом и разнообразными системными проявлениями.

Различают первичный и вторичный синдром Шегрена. Первичный синдром Шегрена (болезнь Шегрена) является самостоятельной нозологической единицей, вторичный развивается на фоне системных заболеваний соединительной ткани (чаще на фоне ревматоидного артрита) или при других аутоиммунных заболеваниях (аутоиммунном гепатите, аутоиммунном тиреоидите, первичном билиарном циррозе печени и др.).

Далее будет обсуждаться первичный синдром (болезнь) Шегрена.

Болезнь Шегрена встречается у 0,1–3,3 % людей в общей популяции, причем женщины болеют в 10–25 раз чаще по сравнению с мужчинами. Наиболее поражаемый возраст — средний и пожилой. А. А. Сигидин (2004) указывает, что 90% всех больных болезнью Шегрена составляют женщины среднего и пожилого возраста.

Этиология болезни окончательно не выяснена. Большинство исследователей предполагают вирусную природу заболевания (вирус Эбштейна-Барра, цитомегаловирус, ретровирусы, в частности, вирус иммунодефицита человека). В качестве триггерного фактора признают психоэмоциональные стрессовые ситуации. Большая роль отводится наследственно-генетической предрасположенности к болезни Шегрена, особенно часто заболевают носители антигенов гистосовместимости HLA-B8, DRW3, Ia715, Ia-35.

В патогенезе болезни Шегрена наиболее значимую роль играют следующие факторы:

- повреждение этиологическим фактором эпителиальных клеток экзокринных желез, экспрессия на их поверхности HLA-антигенов II класса, скопление в экзокринных железах большого количества Т- и В-лимфоцитов, продукция большого количества провоспалительных цитокинов, вызывающих развитие воспаления в пораженных железах;
- продукция большого количества аутоантител, направленных против собственных компонентов экзокринных желез, формирование иммунных комплексов, развитие аутоиммунного воспаления.

Основной патоморфологический признак болезни Шегрена, как указывает Я. А. Сигидин (2004), это лимфоцитарная и плазмоклеточная инфильтрация слюнных, слезных, бронхиальных, желудочных, кишечных, влагалищных желез. Лимфоидные инфильтраты могут (но все-таки не часто) формироваться также в легких, почках, скелетной мускулатуре и вызывать соответствующие нарушения. Лимфоидные инфильтраты состоят преимущественно из Т-лимфоцитов (на их долю приходится 70 % клеток), В-лимфоцитов (около 20 % клеток) и синтезируют провоспалительные цитокины и иммуноглобулины IgM, IgG. У больных с болезнью Шегрена обнаружено также уменьшение в коже количества потовых и сальных желез, что способствует развитию сухости кожи.

Клиническая картина болезни Шегрена описана во 2 томе руководства «Диагностика болезней внутренних органов», здесь же приведем лишь пересмотренные **диагностические критерии** Европейского центра по изучению болезни Шегрена (**табл. 85.1**). Диагностические критерии Института ревматологии РАМН приведены в **табл. 85.2**.

В. В. Васильев (2008) предлагает для *диагностики болезни Шегрена в поликлинических условиях* пользоваться следующими клинико-лабораторными критериями:

1) артралгии, реже неэрозивный артрит мелких суставов кистей, утренняя скованность до 30 минут;
2) рецидивирующий сиалоаденит или постепенное увеличение слюнных желез;
3) сухость слизистой оболочки полости рта (носоглотки) и быстрое развитие множественного, преимущественного пришеечного, кариеса;
4) рецидивирующий хронический конъюнктивит;
5) синдром Рейно или рецидивирующая пурпура;
6) стойкое увеличение СОЭ;
7) гипергаммаглобулинемия;
8) высокие титры РФ.

Хотя ни один из признаков не является строго

Таблица 85.1. Пересмотренные диагностические критерии болезни Шегрена Европейского центра по болезни Шегрена (2002)

I. Офтальмологические признаки – при положительном ответе хотя бы на один из следующих вопросов:
- Имеется ли ежедневное устойчивое ощущение сухости глаз в течение 3 месяцев?
- Имеется ли ежедневное устойчивое ощущение «песка» или «соринки» в глазах?
- Используются ли заменители слез более чем 3 раза в сутки?

II. Стоматологические признаки – при положительном ответе хотя бы на один из следующих вопросов:
- Имеется ли ежедневное ощущение сухости рта в течение > 3 месяцев?
- Имеется ли рецидивирующая или постоянная припухлость слюнных желез?
- Часто ли употребляется жидкость для смачивания сухой пищи?

III. Объективные признаки офтальмологического поражения – положительный результате хотя бы одного из следующих тестов:
- Тест Ширмера, выполненный без анестезии (≤ 5 мм за 5 минут)
- Бенгальская роза или другие офтальмологические краски (> 4 согласно Bijsterveld's в количественной оценке)

IV. Гистопатологический признак
- Очаговый лимфоцитарный сиалоаденит в малых слюнных железах, оцененный экспертом гистопатологом с количеством фокусов = или > 1, определяемым как количество лимфоидных фокусов, ≥ 50 лимфоцитов в 4 мм^2 ткани железы

V. Объективные признаки поражения слюнных желез – положительный результат хотя бы одного из следующих диагностических тестов:
- Нестимулированная общая саливация (≤1,5 мл за 15 минут).
- Сиалография околоушных слюнных желез – диффузные сиалоэктазы (точечные, полости или деструктивный образец) без признаков обструкции в главных протоках.
- Сцинтиграфия слюнных желез, показывающая задержку поглощения, сниженную концентрацию и/или сниженную экскрецию индикатора

VI. Иммунопатологический признак
- Наличие аутоантител к SS-A/Ro и/или SS-B/La антигенам в сыворотке

Диагностическое правило:
У больного без какого-либо связанного заболевания БШ может быть определена при наличии любых 4 из 6 диагностических критериев и обязательного присутствия V или VI критерия или при наличии 3 из 4 объективных критериев (III, IV, V, VI). У больного с потенциально связанным заболеванием (для примера, другое хорошо определяемое заболевание соединительной ткани), наличие I или II плюс любые два из критериев III, IV, V могут рассматриваться как указывающие на наличие СШ

Критерии исключения:
- лучевая терапия области головы и шеи
- гепатит С
- ВИЧ-инфекция
- предшествующая лимфома или саркоидоз
- реакция отторжения трансплантата
- использование антихолинергических препаратов

специфичным для СШ/БШ, наличие 4 и более признаков позволяет в 80–90 % случаев заподозрить и в дальнейшем подтвердить с помощью специальных методов исследования диагноз БШ или СШ.

Тест с бенгальским розовым для оценки поражения глаз (в описании Я. А. Сигидина, 2004). Раствор бенгальского розового вводят в нижний свод каждого глаза и просят пациента 2 раза мигнуть. Разрушенный вследствие повышенной сухости конъюнктивальный эпителий окрашивается в красный цвет, и исследователь подсчитывает количество красных точек по следующим градациям:
- 1+ (редкий разброс красных точек);
- 2+ (густо разбросанные красные точки);
- 3+ (сливные красные точки).

Подсчеты проводят в трех областях каждого глаза (латеральная и назальная конъюнктива и роговица) и суммируют. Результат, превышающий величину 4+, расценивается как патологический и свидетельствует о наличии сухого конъюнктивита.

https://t.me/medknigi

Таблица 85.2. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена (Институт ревматологии РАМН)

I. Сухой конъюнктивит/кератоконъюнктивит:
1) снижение слезовыделения — стимулированный тест Ширмера < 10 мм/5 минут
2) окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы бенгальским розовым и флюоресцеином +1 и выше*
3) снижение времени разрыва прекорнеальной слезной пленки < 10 секунд

II. Паренхиматозный сиаладенит:
1) сиалометрия < 2,5 мл/мин (стимулированная)
2) обнаружение полостей > 1 мм при сиалографии
3) очагово-диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация в биоптатах слюнных желез (> 2 фокусов в 4 мм^2 в 4 оцениваемых железках)**

III. Лабораторные признаки аутоиммунного заболевания:
1) положительный РФ (титр 1 : 80) или
2) положительный АНФ (титр 1 : 160) или
3) обнаружение Ro/La антиядерных антител

Диагностические правила

Определенный диагноз болезни Шегрена (БШ) может быть поставлен при наличии первых двух критериев (I, II) и не менее одного признака из III критерия, при исключении СКВ, ССД, РА и аутоиммунных гепатобилиарных заболеваний

Вероятный диагноз БШ может быть поставлен при наличии III критерия и следующих признаков:
1) неравномерность заполнения паренхимы в виде облачков и отсутствие контрастирования протоков IV и V порядка
2) снижение слезовыделения при использовании стимулированного теста Ширмера от 25–10 мм/5 мин
3) окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы бенгальским розовым или флюоресцеином = 1+ и более
4) незначительное увеличение слюнных желез или рецидивирующий паротит
5) исключение ДБСТ, РА и гепатобилиарных поражений печени

Диагноз синдрома Шегрена может быть поставлен при наличии четко верифицированного заболевания (ДБСТ, РА, аутоиммунные гепатобилиарные заболевания) и одного из первых двух критериев

* Количественная оценка окраски эпителия конъюнктивы и роговицы, предложенная Ю В. Юдиной для диагностики сухого конъюнктивита/кератоконъюнктивита.

** Фокус — скопление лимфоидных клеток не менее 50 в 4 мм^2 поверхности слюнной железы. Средний фокус по 4-м оцениваемым малым слюнным железам.

Антитела к SS-A/Ro (Robert)-антигену. SS-A/Ro-антиген (вероятно, цитоплазматический) — это полипептиды 60 кДа и 52 кДа, образующие комплекс с Ro PHK (hY1, hY3 и hY5). Функциональная роль этого антигена пока не ясна.

В норме при использовании иммуноферментного анализа уровень антител к SS-A/Ro < 25 ЕД/мл; антител к SS-A/Ro–52 кДа и SS-A/Ro-60 кДа< 10 ЕД/мл.

У больных с болезнью и синдромом Шегрена антитела к SS-A/Ro выявляются в сыворотке крови в 40–80 % случаев, при этом у 50 % больных антитела реагируют с белком 60 кДа и 52 кДа, у 40 % больных — только с белком 52 кДа. Антитела к SS-A/Ro могут определяться также в крови у больных системной красной волчанкой.

Антитела к SS-B/La (Lane)-антигену. Антиген SS-B/La (имеет цитоплазматическое и ядерное происхождение) — это комплекс 48 кДа фосфопротеина с Ro PHK (hY1-hY5), является транскрипционным фактором для РНК-полимеразы III.

В норме уровень антител к SS-B/La в сыворотке крови < 25 ЕД/л (метод ИФА).

Антитела к SS-B/La обнаруживаются в сыворотке крови больных болезнью и синдромом Шегрена в 40–50 % случаев и ассоциируются с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией слюнных желез и экстрагландулярными проявлениями (пурпура, васкулит, лимфаденопатия) (Harley J. B., 1989).

Приводим описание **теста Ширмера**, предложенного для распознавания уменьшенного слезоотделения в изложении Я. А. Сигидина (2004): полоску фильтровальной бумаги шириной 5 мм закладывают верхним концом за нижнее веко на границе его средней и внутренний трети. В норме полоска фильтровальной бумаги намокает за 5 минут не менее чем на 15 мм. При более низких результатах секреция слез может быть стимулирована вдыханием 10 % раствора аммония хлорида, флакон с которым располагают на 15 см ниже носа («форсированная проба Ширмера»).

https://t.me/medknigi

Таблица 85.3. Классификация болезни Шегрена

Течение: подострое, хроническое

Стадии развития: начальная, развернутая, поздняя

Клинико-морфологическая и функциональная характеристика поражений:

Слюнные железы	Паренхиматозный сиалоаденит (рецидивирующий), увеличение I, II и гипофункция слюнных желез I, II, III степени
Слезные железы и глаза	Сухой конъюнктивит/блефароконъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит (дистрофия эпителия конъюнктивы I, II и роговицы I, II, III степени), нитчатый кератит, буллезно-нитчатый кератит, ксероз роговой оболочки, гиполакримия I, II, III степени
Слизистые оболочки	Стоматит афтозный/грибковый (рецидивирующий), сухой субатрофический/атрофический ринофаринголарингит, сухой трахеобронхит, сухой кольпит
Кожа	Сухость кожи, хейлит, уртикарные высыпания, кольцевидная и узловатая эритема, фотодерматоз, подкожные узелки, рецидивирующая крапивница
Ретикулоэндотелиальная система	Регионарная (генерализованная) лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, псевдолимфома, лимфома, миелодиспластический синдром
Суставы	Артралгии, рецидивирующий неэрозивный артрит, диффузный отек кистей, болевые сгибательные контрактуры кистей
Мышцы	Миалгии, миозит
Серозные оболочки	Полисерозит (плеврит, перикардит, периспленит, перигепатит) сухой, выпотной
Сосуды	Синдром Рейно, лимфоцитарный/деструктивный васкулит, облитерирующий эндартериит, рецидивирующая гипергаммакриоглобулинемическая, смешанная и тромбоцитопеническая пурпура, сетчатое ливедо
Легкие	Лимфоцитарный пневмонит, неспецифический интерстициальный пневмонит/фиброз I, II, III типов, рецидивирующие пневмонии
Почки	Почечный канальцевый ацидоз I, II типа, несахарный диабет, гипокалиемический паралич, мочекаменная болезнь, нефрокальциноз, тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулонефрит/нефротический синдром, ОПН/ХПН
Желудочно-кишечный тракт	Гипотония пищевода, антральный/диффузный атрофический гастрит, неоплазма желудка, панкреатит, аутоиммунный холангит, персистирующий гепатит
Нервная система	Поражение периферической нервной системы (сенсорная, сенсорно-моторная полинейропатия, множественная мононевропатия, мононеврит, радикулоневропатия, туннельная невропатия), поражение ЦНС (нарушение мозгового кровообращения, цереброваскулит, болезнь Паркинсона, энцефаломиелополирадикулонейропатия с поперечным миелитом)
Щитовидная железа	Аутоиммунный тиреоидит (эутиреоз, гипотиреоз, тиреотоксикоз)

Следует обратить внимание на то, что *ревматоидный фактор* обнаруживается практически у 100 % больных, что важно учитывать при проведении дифференциальной диагностики с ревматоидным артритом. Важно в затруднительных случаях определять наличие в крови антител к циклическому цитруллинированному полипептиду (они высокоспецифичны для ревматоидного артрита и не характерны для болезни Шегрена). В случае развития синдрома Шегрена при ревматоидном артрите в сыворотке определяются и ревматоидный фактор, и антитела к циклическому цитруллинированному полипептиду.

Классификация болезни Шегрена разработана в Институте ревматологии РАМН и представлена в **табл. 85.3**.

Варианты течения болезни Шегрена В. В. Васильев, М. В. Симонова и Т. Н. Сафонова (1997) характеризуют следующим образом.

Хроническое течение заболевания проявляется преимущественно поражением экзокринных желез, и эта симптоматика, разумеется, доминирует в клинической картине, системные (внежелезистые) проявления развиваются редко.

Хроническая форма болезни Шегрена наблюдается преимущественно у лиц более пожилого

возраста. Главные клинические проявления — ощущение сухости во рту и в глазах, резь и чувство песка в глазах, редко бывают артралгии, постепенно увеличиваются и становятся хорошо заметны при осмотре и пальпации околоушные и подчелюстные железы.

Отмечаются умеренное увеличение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, появление в крови ревматоидного фактора, но еще в низких титрах.

Заболевание в хроническое форме длится долго, но при отсутствии патогенетического лечения может трансформироваться в подострое течение.

Подострое течение имеет место у 70 % больных в более молодом возрасте. Начало заболевания проявляется клинической картиной достаточно ярко выраженного паротита (боли, увеличение обеих околоушных желез, повышение температуры тела, артралгии, реже миалгии). Указанная симптоматика заставляет дифференцировать это поражение околоушных желез иногда даже с вирусным паротитом. Однако, в отличие от эпидемического вирусного паротита, при болезни Шегрена одновременно появляются жалобы на рези и чувство песка в глазах и объективные симптомы конъюнктивита. В отличие от хронического течения, при подостром течении болезни Шегрена уже в первые дни появляются выраженные лабораторные сдвиги, которые в дальнейшем сохраняются постоянно: выраженное увеличение СОЭ, нормохромная анемия, лейкопения, высокий уровень гаммаглобулинов в сыворотке крови, высокие титры ревматоидного фактора и антител к SS-A/Ro-антигену и SS-B/La-антигену. Главной клинической особенностью подострого течения болезни Шегрена является развитие висцеральной патологии (она перечислена в таблице 1), даже возможно ее прогрессирование и увеличение количества пораженных органов.

Течение болезни Шегрена по подострому варианту, к сожалению, рано приводит к инвалидизации больных. Наряду с этим нарушения функции экзокринных желез выражены меньше, чем при хроническом течении заболевания.

Приступая к лечению, очень важно оценить **степень активности заболевания**.

Высокая (III ст.) активность характеризуется следующими критериями:

- развитие рецидивирующих паротита, стоматита, кератоконъюнктивита с выраженной клинической картиной;
- наличие рецидивирующей гипергаммаглобулинемической и криоглобулинемической пурпуры, миозита, неэрозивного артрита, некротических изменений кожи, гломерулонефрита, интерстициального поражения легких, увеличенной печени, селезенки, лимфаденопатии — то есть наличие в клинической картине экстражелезистых системных проявлений;
- выраженные лабораторные признаки активности заболевания (значительное увеличение СОЭ, яркие изменения иммунологических показателей, гипергаммаглобулинемия, высокие титры ревматоидного фактора и антител к антигенам SS-A/Ro и SS-B/La).

Умеренная (II ст.) активность имеет следующую характеристику:

- рецидивы паротита, кератоконъюнктивита, кожной пурпуры с язвенно-некротическими изменениями кожи, артриты наблюдаются реже и не так ярко выражены, как при III ст. активности;
- значительно реже отмечаются системные (экстражелезистые) проявления и выраженность их значительно меньше;
- лабораторные признаки воспалительного процесса менее выражены.

Минимальная (I ст.) активность характеризуется:

- преобладанием симптоматики поражения экзокринных желез (прежде всего слюнных желез), кератоконъюнктивита, ксеростомии, атрофического гастрита;
- отсутствием системных висцеральных поражений;
- минимальными лабораторными признаками активности, нерезкими иммунологическими нарушениями.

Цели лечения и лечебная программа

Лечение больных болезнью Шегрена проводят с учетом выраженности симптоматики, варианта течения, степени активности заболевания, наличия висцеральной (системной) патологии.

Основными целями лечения являются:

- купирование симптоматики заболевания и достижение клинико-лабораторной ремиссии;
- предупреждение развития таких тяжелых экстрагландулярных поражений, как генерализованный васкулит с язвенно-некротическими поражениями кожи, тяжелое поражение центральной и периферической нервной системы, трансформация в злокачественные лимфопролиферативные заболевания — лимфому, хронический лимфолейкоз;
- улучшение качества жизни и сохранение работоспособности (хотя бы ограниченной).

Показания к госпитализации больных:

- резко выраженное увеличение околоушных слюнных и слезных желез с яркой клинической

https://t.me/medknigi

картиной сиалоаденита с целью своевременной дифференциальной диагностики, исключения лимфопролиферативных заболеваний и гнойного сиалоаденита;
- наличие выраженной распространенной лимфаденопатии, спленомегалии, гепатомегалии (цель госпитализации — углубленное исследование пациента с использованием УЗИ, КТ и других методов для исключения лимфопролиферативных заболеваний);
- наличие клинических симптомов — генерализованного системного васкулита (гипергаммаглобулинемическая, гиперкриоглобулинемическая или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура с ДВС-синдромом), язвенно-некротические поражения кожи конечностей, туловища, слизистой оболочки полости рта, криоглобулинемического гломерулонефрита;
- клиническая картина тяжелого поражения центральной и периферической нервной системы (энцефаломиелополирадикулонейропатия);
- выраженная желудочно-кишечная симптоматика (снижение аппетита, боли в эпигастрии, тошнота, рвота, иногда частый жидкий стул), особенно при наличии похудания (цель госпитализации — уточнение функционального состояния желудка, кишечника, поджелудочной железы, исключение аутоиммунного панкреатита, злокачественных заболеваний желудочно-кишечного тракта);
- нарастающая отрицательная динамика общего анализа крови (прогрессирующая лейкопения до $2{,}0 \times 10^9$/л и ниже, тромбоцитопения < 100×10^9/л, анемия) и общего анализа мочи (нарастающая протеинурия > 0,5–1,0 г/сут).

Лечебная программа включает следующие направления:

1. Режим и лечебное питание.
2. Патогенетическое лечение глюкокортикостероидами и цитостатическими препаратами, биологическими агентами.
3. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов.
4. Лечение системных проявлений.
5. Экстракорпоральные методы лечения.
6. Лечение ксеростомии и сухого кератоконъюнктивита.

Режим и лечебное питание

Больные должны избегать психоэмоциональных стрессовых ситуаций (они усугубляют течение заболевания) и вести здоровый образ жизни, быть физически активными, не курить, не злоупотреблять алкоголем.

Необходимо также соблюдать следующие рекомендации по питанию. У большинства больных наблюдается поражение желудочно-кишечного тракта, развивается секреторная недостаточность желез желудка, имеется атрофический гастрит, причем стимулирование секреции желудочных желез обычно является бесперспективной задачей. В связи с этим пища должна быть механически и химически щадящей, достаточно увлажненной, не сухой, с нормальным содержанием белков (около 100–110 г), жиров (около 90 г при нормальной массе тела, при избыточной массе количество жира в рационе ограничивается), углеводов (около 400 г) с достаточным содержанием электролитов и витамина А (улучшает функциональное состояние эпителия секреторных желез). При отсутствии аллергических реакций на витаминные препараты целесообразно принимать сбалансированные поливитаминные комплексы. Пищу следует принимать 5–6 раз в день небольшими порциями. Целесообразно во время еды принимать препараты пепсина и соляной кислоты, желудочный сок, пепсидил. Следует отметить, что в настоящее время при атрофическом гастрите практически не проводят вышеуказанную заместительную терапию. Мы не считаем эту точку зрения правильной. Как правило, имеет место недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, поэтому прием пищи целесообразно сопровождать приемом ферментных препаратов: панзинорма, панкреатина, мезима-форте 10 000, креона и др. хотя бы в течение 2–3 месяцев с дальнейшим периодическим повторением этих курсов.

Больному следует избегать чрезмерной длительной инсоляции, которая ухудшает состояние обычно сухой кожи и может способствовать обострению болезни Шегрена. Следует категорически отказаться от курения и алкоголя.

Больным с болезнью Шегрена не следует принимать лекарственные препараты, усиливающие ксеростомию, ксерофтальмию (антидепрессанты, диуретики, клофелин). Необходимо избегать пребывания в странах с сухим жарким климатом, уменьшить голосовые и зрительные нагрузки (особенно работу с компьютером), исключить работу с токсическими веществами и в условиях запыленности. В помещении следует использовать увлажнители воздуха.

Больным следует посещать стоматолога (профилактические осмотры), применять фторсодержащие и противовоспалительные зубные пасты с целью предупреждения кариеса и стоматита.

https://t.me/medknigi

Патогенетическое лечение глюкокортикостероидами, цитостатиками, биологическими агентами

Основой лечения больных болезнью Шегрена, особенно при высокой активности патологического процесса, является патогенетическая терапия, которая в настоящее время представлена тремя группами препаратов:

- глюкокортикостероиды;
- негормональные иммунодепрессанты (цитостатики);
- биологические агенты.

Подробно о механизме действия названных групп препаратов см. в главах «Лечение ревматоидного артрита», «Лечение системных васкулитов». Здесь лишь подчеркнем, что патогенетическое лечение направлено на подавление избыточной пролиферации лимфоцитов в пораженных экзокринных железах, иммуновоспалительного процесса, продукции аутоантител, гиперпродукции провоспалительных цитокинов.

Больным болезнью Шегрена на начальной стадии и с невысокой или минимальной активностью, с нетяжелыми рецидивирующими сиалоаденитами и минимальными системными проявлениями (нерезко выраженный суставной синдром, почечный канальцевый ацидоз) можно применять глюкокортикоиды в небольшой дозе (преднизолон 5 мг или медрол 4 мг 1 раз в сутки утром, редко у таких больных возникает необходимость в назначении более высоких доз преднизолона). Ранее рекомендовали лечение преднизолоном сочетать с приемом аминохинолиновых соединений (плаквенил по 200—400 мг в сутки). В настоящее время аминохинолиновые соединения в лечении болезни Шегрена не применяются в связи с отсутствием эффекта при этом заболевании.

Указанные дозы глюкокортикостероидов следует применять длительно в течение многих месяцев под контролем клинического течения заболевания. К сожалению, сроки лечения не определены, понятно, что терапия проводится длительно. Через 2—3 месяца лечения при получении четкого клинического эффекта можно попытаться дозу снизить на 1,25 мг, а еще через 1 мес. — еще на 1,25 мг. Таким образом, поддерживающая доза преднизолона может составить около 2,5—1,25 мг 1 раз в день, принимать ее можно очень долго. Следует подчеркнуть необходимость сопутствующего приема препаратов кальция и витамина D3 для профилактики остеопороза. На фоне длительной терапии малыми дозами глюкокортикостероидов уменьшается частота рецидивов сиалоаденита, возможно увеличение саливации, но, к сожалению, незначительное и далеко не у всех больных.

В развернутой и более поздней стадии заболевания, по сути при хроническом течении болезни Шегрена с минимальной или даже умеренной активностью иммуновоспалительного процесса и значительным увеличением околоушных желез и выраженной в них очаговой или диффузной пролиферацией (ее диагностике помогает УЗИ околоушных желез), но без наличия системных висцеральных проявлений преднизолон применяется в суточной дозе 5—10 мг в сочетании с цитостатиком, уменьшающим пролиферацию лимфоцитов, в том числе В-лимфоцитов хлорамбуцилом (лейкераном). При этом лейкеран вначале назначают в дозе 2—4 мг/сут в течение года, в последующем в дозе 6—14 мг в неделю в течение многих лет. На протяжении всего этого периода применяется также и преднизолон с возможным дальнейшим снижением дозы на 1,25 мг в 1—2 недели до достижения индивидуальной поддерживающей дозы (2,5—5 мг в день).

При отсутствии висцеропатий, но при развитии рецидивирующей криоглобулинемической смешанной моноклональной криоглобулинемии, выраженной сенсорно-моторной полинейропатии следует к малым дозам преднизолона (5—10 мг/сут) добавить не хлорамбуцил, а циклофосфамид — вначале в дозе 200 мг в неделю в течение 2—3 месяцев, а затем по 400 мг в месяц.

Лечение глюкокортикоидами в малых дозах и цитостатиками весьма эффективно, значительно улучшает течение заболевания, уменьшает и даже у большинства больных нормализует размеры околоушных и подчелюстных желез, усиливает саливацию, значительно уменьшает выраженность сухого кератоконъюнктивита, предупреждает развитие лимфопролиферативных заболеваний.

При высокой активности заболевания и системных проявлениях болезни Шегрена требуются значительно более высокие дозы преднизолона и цитостатиков (см. далее в разделе «Лечение системных проявлений»).

О побочных эффектах глюкокортикоидов и цитостатиков см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

В последние годы обсуждается возможность и целесообразность лечения болезни Шегрена препаратами, получившими название биологических агентов (препаратов).

Я. А. Сигидин и Г. В. Лукина (2007) называют биологическими препаратами в ревматологии такие лекарственные средства, которые влияют

на естественное функционирование основных биологических систем организма — антител, цитокинов, клеточных рецепторов, их антагонистов и т. д. Подробно биологические препараты представлены в главе «Лечение ревматоидного артрита». Здесь же будут названы те препараты из группы биологических агентов, возможность применения которых в лечении болезни Шегрена обсуждается в последние годы.

Одним из таких препаратов является *инфликсимаб* — он содержит химерные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли-α (препарат на 75 % состоит из человеческих антител и на 25 % из мышиных). Инфликсимаб с высокой специфичностью связывается как с растворимым, так и с мембраносвязанным фактором некроза опухоли-α, инактивируя его. Инактивация фактора некроза опухоли-α очень важна, так как этот цитокин играет важнейшую роль в развитии иммуновоспалительных процессов, в том числе при болезни Шегрена.

Известны результаты исследования Steinfeld S. D. и соавт. (2003), которые проводили лечение болезни Шегрена инфликсимабом (ремикейдом). Назначение инфликсимаба в дозе 3 мг/кг массы тела на 0, 3, 8-й неделе внутривенно капельно приводило к достоверному повышению продукции слюны, слез, снижению иммунологических показателей активности. Интересно, что выраженная положительная динамика была выявлена уже после второй инфузии инфликсимаба и сохранялась в течение 2 месяцев после завершения курса лечения инфликсимабом. Особенно заметным было уменьшение признаков полинейропатии.

Однако в 2004 г. были опубликованы данные Mariette X. и соавт. по лечению первичного синдрома Шегрена инфликсимабом. Это было многоцентровое, двойное слепое исследование по лечению инфликсимабом 103 больных с первичным синдромом (болезнью) Шегрена. Авторы обнаружили неэффективность инфликсимаба у больных первичным синдромом Шегрена.

Вероятно, требуются дальнейшие исследования об эффективности и целесообразности применения инфликсимаба при болезни Шегрена.

Большой интерес представляет возможность применения *ритуксимаба* для лечения болезни Шегрена. Как указывалось ранее, в патогенезе заболевания огромную роль играет экспансия и гиперактивность В-лимфоцитов, с которой ассоциированы системные проявления болезни Шегрена, гипергаммаглобулинемия, продукция различных аутоантител, формирование лимфоэпителиального сиалоаденита и высокая частота развития неходжкинских В-клеточных лимфом (Mackaya F. и соавт., 2007, Lavie F. и соавт., 2004).

Ритуксимаб (мабтера) является препаратом, содержащим генно-инженерные химерные моноклональные антитела (человеческие и мышиные), направленные против антигена CD20, находящегося на поверхности зрелых В-лимфоцитов. Как известно, зрелые В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Ритуксимаб приводит к резкому сокращению на длительный срок популяции зрелых В-лимфоцитов.

В настоящее время уже опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных изучению эффективности ритуксимаба при болезни Шегрена (Somer и соавт., 2003; Pijpe и соавт,. 2005; Seror и соавт., 2007; Devauchelle-Pensec и соавт., 2007; Dass и соавт., 2008; О. А. Логвиненко, В. И. Васильев, 2009 и др.). Ритуксимаб (мабтера) применялся, как правило, по стандартной схеме: внутривенно капельно в дозе 375 мг/м^2 поверхности тела 1 раз в неделю в течение 4 недель. В большинстве исследований отмечено улучшение (субъективно и объективно) со стороны глаз, уменьшение сухости во рту и увеличение саливации. Имеются указания на эффективность применения ритуксимаба при системных проявлениях болезни Шегрена. По данным многоцентрового Европейского исследования, у 82 % больных болезнью Шегрена, получавших ритуксимаб по поводу системных проявлений (кожный васкулит, полинейропатия, артрит, поражение легких, тромбоцитопения, энтеропатия) отмечена эффективность лечения. Ритуксимаб оказался эффективным также в лечении криоглобулинемического васкулита, гломерулонефрита, интерстициального поражения легких. Вероятно, ритуксимаб в лечении болезни Шегрена займет место препарата, который будет применяться для лечения наиболее тяжелых форм заболевания с системными проявлениями, устойчивых к лечению глюкокортикостероидами и цитостатиками. Исследования в этом отношении продолжаются.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов

Нестероидные противовоспалительные препараты не являются патогенетическими средствами при болезни Шегрена и эффективность их невелика.

В. И. Васильев (2008) указывает, что в стандартных терапевтических дозах НПВП короткими курсами могут применяться при обострении хронического сиалоаденита и суставных

https://t.me/medknigi

проявлений. Учитывая наличие атрофического гастрита у больных с болезнью Шегрена, целесообразнее применять НПВП — селективные ЦОГ-2-ингибиторы (нимесулид, мелоксикам и др.). Подробно о НПВП см. в главе «Лечение ревматоидного артрита».

Лечение системных проявлений

Течение болезни Шегрена может осложниться выраженными системными проявлениями и висцеральными поражениями (см. табл. 85.3), которые могут осложнить прогноз заболевания.

Системные проявления болезни Шегрена (генерализованная лимфаденопатия, диффузное интерстициальное поражение легких, генерализованный васкулит с язвенно-некротическими изменениями кожи, интерстициальный или криоглобулинемический гломерулонефрит, тяжелые поражения центральной и периферической нервной системы, в частности, энцефаломиелорадикулоневрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, миозит, MALT-лимфома) лечатся высокими дозами преднизолона (30–60 мг/сутки) в сочетании с цитостатиками (циклофосфамид 0,8–3,0 г/мес. обычно в виде внутримышечных инъекций 200–300 мг 1–2 раза в неделю или хлорамбуцил 6–10 мг/сут).

В наиболее тяжелых ситуациях при болезни Шегрена проводится пульс-терапия метилпреднизолоном или комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом. Пульс-терапия метилпреднизолоном проводится следующим образом: 500–1000 мг метилпреднизолона, обычно в виде препарата солумедрол, вводится внутривенно капельно в течение 30–45 минут в 300–350 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день на протяжении 3 дней. Комбинированная пульс-терапия заключается в том, что во второй день пульс-терапии метилпреднизолоном внутривенно капельно вводится 1000 мг циклофосфамида однократно.

В. И. Васильев (2008) называет следующие *показания к пульс-терапии метилпреднизолоном*:

- выпотной серозит;
- тяжелые лекарственные аллергические реакции;
- наличие противопоказаний к применению циклофосфамида (в этом случае комбинированная пульс-терапия не проводится, больной получает только пульс-терапию метилпреднизолоном).

Показания к комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом (В. И. Васильев, 2008):

- длительное массивное увеличение слюнных желез с диффузной инфильтрацией (> 400 клеток в поле зрения) и синтезом моноклональных иммуноглобулинов;
- ангиоиммунобластная лимфома, MALT-лимфома (mucosassociated-lymphoid-tissue) — В-клеточная лимфома, происходящая из слизистой оболочки, лимфоплазмоцитарная лимфома без признаков поражения костного мозга;
- очаги лимфоидной инфильтрации в легких, альвеолярный легочный фиброз (фиброзирующий альвеолит);
- интерстициальный нефрит, криоглобулинемический гломерулонефрит с нефротическим синдромом;
- язвенно-некротический кожный васкулит;
- тяжелое поражение нервной системы: мононеврит, полиневрит, энцефаломиелополирадикулоневрит, поперечный и восходящий миелит, цереброваскулит;
- аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения.

После пульсовой терапии больные получают умеренные дозы преднизолона (30–40 мг/сут) и цитостатиков (хлорбутин 4–6 мг/сут или циклофосфамид 200 мг внутримышечно 1–2 раза в неделю).

Течение болезни Шегрена может осложниться кризовыми состояниями, по сути эти вышеперечисленные состояния, а именно: генерализованный васкулит с обширным язвенно-некротическим поражением кожи верхних и нижних конечностей; тяжело протекающий гломерулонефрит с нефротическим синдромом; ишемия верхних и нижних конечностей на фоне смешанной моноклональной криоглобулинемии, тяжелые поражения нервной системы с быстрым развитием симптоматики (энцефаломиелополирадикулоневрит, полиневрит, поперечный и восходящий миелит).

Перечисленные кризовые состояния часто являются жизнеугрожающими или приводят к ранней и быстрой инвалидизации больных. В лечении этих состояний применяют интенсивные методы терапии (то есть комбинированную пульс-терапию и экстракорпоральные методы терапии — см. ниже).

Следует отметить, что при указанных состояниях, а также при развитии ангиоиммунобластной лимфаденопатии, MALT-лимфомы, лимфоплазмоцитарной лимфомы доза вводимого преднизолона может достигать в течение месяца 8–12,0 г, а циклофосфамида — 2–4,0 г, то есть курсы пульс-терапии могут в течение месяца повторяться. В промежутках между курсами пульс-терапии больные должны получать от 10 до 60 мг (или в дозе 0,5–1,0 мг/кг) преднизолона. После

https://t.me/medknigi

достижения клинического эффекта и нормализации показателей воспалительной активности больные постепенно переводятся на поддерживающие дозы преднизолона и циклофосфамида. При проведении интенсивной комбинированной пульс-терапии необходимо проводить биохимический анализ крови с обязательным определением уровня аминотрансфераз. При трехкратном их повышении циклофосфамид в составе комбинированной пульс-терапии отменяют, к нему можно вернуться после нормализации уровня аминотрансфераз в сыворотке крови.

Экстракорпоральные методы лечения

К экстракорпоральным методам лечения относятся плазмаферез, двойная фильтрация, гемосорбция. Основная цель применения экстракорпоральной терапии — удаление избытка циркулирующих иммунных комплексов, аутоантител, иммуномодулирующий эффект и, в конечном итоге, снижение активности иммуновоспалительного процесса, уменьшение дозы препаратов патогенетического действия (глюкокортикостероидов и цитостатиков).

В. И. Васильев (2008) разработал показания к экстракорпоральной терапии.

Абсолютные показания к экстракорпоральной терапии:

- генерализованный кожный язвенно-некротический васкулит на фоне криоглобулинемии с моноклональным РФ в криопреципитатах;
- криоглобулинемический гломерулонефрит;
- гипервязкий синдром;
- энцефаломиелополирадикулоневрит, демиелинизирующая миелопатия, полиневрит, ишемия верхних и нижних конечностей вследствие криоглобулинемического васкулита.

Относительные показания к экстракорпоральной терапии:

- гипергаммаглобулинемическая пурпура;
- мононеврит;
- лекарственный дерматит, отек Квинке, феномен Артюса;
- альвеолярный легочный фиброз.

Экстракорпоральная терапия (3–5 процедур) практически всегда проводится в комбинации с пульс-терапией глюкокортикоидами или комбинированной пульс-терапией (синхронная интенсивная терапия).

В. И. Васильев (2008) указывает, что при интерстициальном нефрите с признаками хронической почечной недостаточности, а также при тяжелых глазных поражениях (буллезно-нитчатый кератит, язвенный кератит) наиболее целесообразна гемосорбция, при криоглобулинемии — криоаферез, двойная фильтрация плазмы, в остальных случаях — плазмаферез.

Лечение ксеростомии и сухого кератоконъюнктивита

Лечение ксеростомии является симптоматическим, но очень важным, так как может улучшить качество жизни, и заключается в повышении саливации (увеличение отделения слюны), заживлении трещин и эрозий слизистой оболочки полости рта.

На ранних стадиях заболевания некоторого увеличения саливации можно добиться, применяя мятные пастилки, леденцы, цитрусовые таблетки без сахара, ломтики лимона.

Для стимуляции саливации рекомендуется также прием препаратов, обладающих холиномиметическим эффектом — пилокарпина и цевимелина.

Цевимелин — производное ацетилхолина, стимулирует мускариновые рецепторы эпителия слюнных и слезных желез, усиливает продукцию слюны и слез.

Цевимелин применяется внутрь по 15–30 мг 3 раза в день во время или после еды (в нашей республике препарат не зарегистрирован).

Пилокарпин обладает тем же механизмом действия, его эффект несколько слабее. За рубежом выпускается форма пилокарпина для приема внутрь под названием саладжен в таблетках по 0,005 г, его принимают по 1 таблетке 3 раза в день во время или после еды, запивая 1 стаканом воды.

Цевимелин и пилокарпин могут вызывать побочные эффекты: потливость, боли в животе, приливы крови к лицу, диарею. Препараты противопоказаны при бронхиальной астме.

Способностью стимулировать продукцию слюны и слез обладает также бромгексин, известный в терапевтической практике как муколитик. Бромгексин стимулирует мускариновые рецепторы слюнных и слезных желез, что приводит к умеренному повышению их секреции. Стимуляция саливации и продукции глазной влаги осуществляется при применении бромгексина в суточной дозе 48 мг, то есть при назначении по 2 таблетки по 8 мг 3 раза в день. Курс лечения бромгексином длится 2–3 мес., в последующем возможны его повторения.

Имеются сообщения об увеличении продукции

слюны при использовании препаратов с антипротеазной активностью, но механизм повышения саливации при этом неизвестен, методики применения антипротеазных препаратов с этой целью не разработаны.

Cummins M. и соавт. (2003) сообщают о достоверном увеличении продукции слюны и слез у больных синдромом Шегрена при приеме внутрь препарата интерферона-α по 150 МЕ 3 раза в день в течение 24 недель (такая форма интерферона для приема внутрь в нашей стране отсутствует). Однако подобный эффект Mariette (2004) получил при применении интерферона-α внутримышечно 1–3 млн. МЕ 1–3 раза в неделю. Механизм положительного действия интерферона при ксеростомии и сухом кератоконъюнктивите неизвестен.

Существует метод повышения саливации путем введения глюкокортикостероидов в протоки околоушных слюнных желез. С помощью катетера, применяемого для сиалографии, в протоки околоушных желез вводят раствор преднизолона натрия сукцината в концентрации 2 мг/мл. Процедура выполняется 1 раз в 2 недели, курс лечения 2 мес. Marsh P. и соавт. подчеркивают эффективность этого метода и отсутствие побочных эффектов.

С целью заместительной терапии при тяжелой ксеростомии разработана искусственная слюна, содержащая муцин или муцинкарбоксиметилцеллюлозу. Эти компоненты оказывают протективное действие на слизистую оболочку полости рта, позволяют увлажнять полость рта и длительно сохранять вкусовые ощущения.

При появлении эрозий и трещин слизистой полости рта рекомендуется применять для ускорения эпителизации шиповниковое, облепиховое масло (местно).

Лечение ксерофтальмии является очень актуальной проблемой и должно проводиться вместе с офтальмологом.

На ранних стадиях болезни Шегрена могут быть эффективны пилокарпин и цевимелин (стимулируют слезную секрецию — см. выше), целесообразно применение интерферона-α по 1–3 млн. МЕ внутримышечно или подкожно 1–3 раза в неделю (см. выше), может быть полезным и иногда даже эффективным лечение бромгексином (48 мг в сутки). Под влиянием бромгексина уменьшаются дискомфорт, ощущение жжения в глазах, снижается количество «слизистых нитей», «глыбок» (Vlachoyiannopoulos P. G., 1998).

Для сохранения остаточной слезной секреции больным рекомендуется ношение темных очков, мягких контактных линз.

Разработаны различные способы блокады слезных путей, что позволяет сохранить те слезы, которые хоть в уменьшенном количестве, но еще вырабатываются у больного: например, обтурация слезных канальцев или слезных точек, благодаря чему слезы не уходят из конъюнктивальной полости; вследствие этого предупреждается высыхание роговицы и образование на ней язв.

В качестве имплантата применяются жесткие полимерные пробочки-обтураторы, которые вводятся в слезные трубочки или точки. К этой операции прибегают в том случае, если результат теста Ширмера менее 5 мм.

При резко выраженной ксерофтальмии проводится операция конъюнктивального покрытия слезных точек свободным лоскутом, который берут с бульбарной конъюнктивы.

Отсутствие эффекта от указанных операций является показанием для операции пересадки в конъюнктивальную полость малых подъязычных слюнных желез, секрет которых, выделяясь в конъюнктивальный мешок, замедляет прогрессирование ксерофтальмии.

С целью заместительной терапии широко применяются препараты искусственных слез. Обычно это водные растворы гидрофильных инертных полимеров (производные метилцеллюлозы, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон), в которые добавляют консерванты для предупреждения инфицированности, а также микроэлементы, буферные системы. Существуют различные препараты искусственных слез: лакрисин, оксиал, слеза натуральная и др. Их надо закапывать в глаза по 2 капли 4–6 раз в день. В последние годы разработан новый препарат лакривит на основе поливинилпирролидона, он дополнительно содержит муколитический компонент и консервант — каталол.

Искусственные слезы могут вызывать побочные эффекты: ощущение слипания век, временное затуманивание зрения, задержку регенерации участков повреждения роговицы, способствуют обтурации.

В настоящее время созданы препараты-гидрогели (например, видисик). При моргании происходит переход геля в жидкую фазу и равномерное распределение по поверхности глазного яблока. В покое структура препарата восстанавливается. Переносимость препарата хорошая.

Kunert K. и соавт. (2000) опубликовали данные о положительном эффекте закапывания в глаза 1 % или 2 % раствора циклоспорина 2–6 раз в сутки. Циклоспорин ингибирует процессы апоптоза эпителиальных клеток роговицы, снижает активность иммунного воспаления, замедляет прогрессирование сухого кератоконъюнктивита.

https://t.me/medknigi

Прогноз

Прогноз при болезни Шегрена в целом можно считать благоприятным в отношении жизни при своевременно начатом и правильно проводимом лечении. Качество жизни при выраженной ксеростомии и ксерофтальмии неудовлетворительное. При выраженных системных проявлениях болезни Шегрена, при развитии тяжелых офтальмологических проявлений прогноз может оказаться неблагоприятным.

https://t.me/medknigi

86 Лечение смешанного заболевания соединительной ткани

Смешанное заболевание соединительной ткани — аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся комбинацией клинических проявлений, свойственных системной красной волчанке, системной склеродермии, дермато/полимиозиту, в сочетании с высоким титром антител в сыворотке крови к ядерному рибонуклеопротеину U1-RNP. В то же время у больных со смешанным заболеванием соединительной ткани отсутствуют другие антитела, в частности, анти-Sm (характерны для системной красной волчанки), анти-SS-A (обнаруживаются в сыворотках 40—80 % больных синдромом Шегрена и у 30—50 % больных системной красной волчанкой), анти-SS-B (обнаруживаются у 40—50 % больных синдромом Шегрена и у 20 % больных системной красной волчанкой) и антитела к двуспиральной ДНК (характерны для системной красной волчанки).

Заболевание впервые описано и выделено в самостоятельную нозологическую единицу Шарпом в 1972 г. Средний возраст пациентов 37—40 лет, женщины болеют в 15 раз чаще мужчин. Точных данных о распространенности заболевания нет.

Этиологические факторы смешанного заболевания соединительной ткани неизвестны. Обсуждается возможная роль инфекционных факторов (в частности, ретровирусов и других инфекционных агентов), генетической предрасположенности, носительства антигена HLA-DR4.

В основе **патогенеза** смешанного соединительнотканного заболевания лежат образование большого количества антител к ядерному рибонуклеопротеину, формирование циркулирующих иммунных комплексов, развитие иммунопролиферативного воспаления в сосудах (васкулиты) и пораженных тканях.

Как было указано выше, характерным иммунологическим феноменом для смешанного заболевания соединительной ткани является *образование антител к рибонуклеопротеину U1*. В настоящее время установлено, что антитела к U1-рибонуклеопротеину реагируют с белковыми компонентами (70 кДа, А и С) U1 малого ядерного рибонуклеопротеина (U1 мяРНП). Следует отметить, что малый ядерный рибонуклеотид является важным медиатором экспрессии генов.

Основные клинические проявления смешанного заболевания соединительной ткани

В начале заболевания чаще всего появляется сочетание отдельных клинических признаков склеродермии, системной красной волчанки и полимиозита, они появляются одновременно или последовательно и не всегда бывают ярко выражены. Возможно наличие следующих характерных для системной склеродермии проявлений: синдрома Рейно (наиболее частый и ранний симптом системного заболевания соединительной ткани); отечности кистей и «сосискообразной» конфигурации пальцев (однако плотность отека и выраженность индурации кожи еще не такие яркие и значительные, как при истинной склеродермии). Появляются также отдельные признаки полимиозита почти у 70—75 % больных: боли в отдельных группах мышц, чаще все-таки в проксимальных отделах мышц верхних конечностей, может иметь место мышечная слабость, но еще не такая выраженная, как при полимиозите.

Ярких кожных типичных проявлений системной красной волчанки («бабочка», эритематозная сыпь) обычно не бывает, но практически у всех больных определяются лимфаденопатия, полиартралгия (эти признаки свойственны системной красной волчанке), довольно часто развиваются симметричные артриты с поражением проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных суставов. В ряде случаев при рентгенологическом исследовании суставов выявляются околосуставной остеопороз и даже асимметричные эрозии суставных костей. У некоторых больных обнаруживается даже остеолиз ногтевых (концевых) фаланг пальцев рук, что чрезвычайно характерно для системной склеродермии.

Важным клиническим проявлением смешанного заболевания соединительной ткани является **поражение внутренних органов**.

Поражение легких характеризуется клинической симптоматикой диффузного интерстициального заболевания легких (кашель с отделением необильной слизистой, реже слизисто-гнойной мокроты; одышка; цианоз; при аускультации легких ослабление везикулярного дыхания, «трескучие», сухие хрипы, крепитация над большей

https://t.me/medknigi

частью легких; рентгенологически — диффузное усиление легочного рисунка за счет фиброза, плевральные спайки).

Постепенно формируется легочная гипертензия (одышка при нагрузке, акцент II тона над легочной артерией, ЭКГ-признаки гипертрофии правых отделов сердца, увеличение давления в легочной артерии и ее расширение на эхо-КГ). *Вовлечение сердца* в патологический процесс отмечается у 30–40 % больных и характеризуется наличием диффузных изменений на ЭКГ в виде снижения амплитуды зубца Т или несимметричной его негативности преимущественно в левых грудных отведениях, возможно нарушение атриовентрикулярной проводимости, могут проявиться признаки перикардита (чаще фибринозный перикардит, он проявляется болями в области сердца, шумом трения перикарда в зоне абсолютной тупости сердца).

Поражение желудочно-кишечного тракта наблюдается у 45–50 % больных, клиническая симптоматика практически та же, что при системной склеродермии, и обусловлена снижением тонуса верхнего и нижнего сфинктеров пищевода, нарушением его перистальтики, развитием рефлюкс-эзофагита. Больных беспокоят выраженная изжога, отрыжка, дисфагия, возможно развитие аспирации желудочного содержимого.

У некоторых больных развивается поражение кишечника, но клинические проявления менее выражены, чем при системной склеродермии, больных беспокоит диарея, реже наблюдаются запоры. Описано развитие у некоторых больных псевдодивертикулов кишечника, мезентериального васкулита (он может проявляться сильными болями вокруг пупка, вздутием живота). Достаточно редкими, но встречающимися осложнениями являются острый панкреатит, хронический активный гепатит. Иногда отмечается увеличение печени без нарушения ее функции.

Поражение почек наблюдается у 10–25 % больных и проявляется обычно изолированным мочевым синдромом (микрогематурия, протеинурия, редко — цилиндрурия). При биопсии почек выявляется мембранозный гломерулонефрит, иногда очаговые изменения клубочков, пролиферативные изменения мезангия и базальной мембраны клубочковых капилляров. Нефротический синдром развивается редко.

Поражение нервной системы встречается редко при смешанном заболевании соединительной ткани и проявляется невралгией тройничного нерва, головными болями. Нарушения мозгового кровообращения не характерны. У 10 % больных появляется симптоматика полинейропатии (чувство онемения ног, парестезии в виде ощущения ползания мурашек по ногам, снижение сухожильных рефлексов, снижение чувствительности по типу перчаток, чулок).

У некоторых больных могут присутствовать клинические проявления синдрома Шегрена (в развернутой стадии заболевания они значительно выражены) и лимфаденопатия.

Лабораторных данные

Наиболее часто отмечаются следующие изменения лабораторных показателей:

- *общий анализ крови* — умеренно выраженная анемия, тенденция к лейкопении, увеличение СОЭ;
- *общий анализ мочи* — возможно появление протеинурии, микрогематурии;
- *биохимический анализ крови* — возможно увеличение активности аланиновой аминотрансферазы, щелочной фосфатазы, фруктозо-1-фосфатальдолазы (эти изменения наблюдаются при вовлечении печени в патологический процесс), гипергаммаглобулинемия, повышение креатинфосфокиназы (при поражении мышц);
- *иммунологический анализ крови* — высокий титр антител к экстрагируемому ядерному антигену U1-RNP, циркулирующие иммунные комплексы в повышенном количестве, выявляется ревматоидный фактор у 50 % больных, может определяться гипокомплементемия, возможно появление положительных реакций на сифилис (у 10 % больных).

Следует подчеркнуть, что важнейшим иммунологическим признаком заболевания является обнаружение антител к ядерному антигену (нуклеопротеину) U1-RNP практически у 100 % больных, специфичность выявления антител составляет 98 %. Определение антител к U1-RNP производится с помощью иммуноферментного анализа, нормальный уровень < 25 ЕД/мл. В. И. Мазуров (2006) указывает, что аутоантитела к U1-RNP имеют прогностическое значение, при наличии этих антител выживаемость при развитии миозита и фиброзирующего альвеолита вдвое выше, чем у больных, у которых эти антитела не обнаруживаются.

Дифференциальный диагноз

Клинически отличить смешанное соединительнотканное заболевание от системного заболевания соединительной ткани (нозологически очерченного) бывает очень трудно. Можно принять во внимание при дифференциальной диагностике следующие положения:

https://t.me/medknigi

Таблица 86.1. Диагностические критерии смешанного соединительнотканного заболевания Sharp G.C. (1972)

Диагностические критерии
1. Обнаружение в сыворотке крови аутоантител к экстрагируемому антигену U1-RNP
2. Наличие характерных клинических проявлений не менее двух системных заболеваний соединительной ткани (например, системной красной волчанки и полимиозита, системной склеродермии, полимиозита и ревматоидного артрита и др.)
3. Наличие, по крайней мере, трех из следующих симптомов: диффузный отек кистей («одутловатые», припухшие пальцы); слабость проксимальных групп мышц верхних и/или нижних конечностей; синовиит; синдром Рейно; склеродактилия
Диагностическое правило: Для постановки диагноза смешанного заболевания соединительной ткани необходимо наличие всех трех критериев

- смешанное соединительнотканное заболевание отличается от системной красной волчанки более частым наличием синдрома Рейно, отечности кистей, симптомов миозита, признаков нарушения функции пищевода (его перистальтики) и поражения легких; в то же время, в отличие от типичной системной красной волчанки, как правило, отсутствуют симптомы тяжелого поражения почек, центральной нервной системы, не обнаруживаются в крови антитела к двуспиральной ДНК, антитела к Sm (Smith)-антигену (они являются достаточно специфичным маркером системной красной волчанки) и волчаночные клетки;
- основными отличиями смешанного соединительнотканного заболевания от системной склеродермии являются более высокая частота полиартрита, миозита, лимфаденопатии, лейкопении, гипергаммаглобулинемии и типичных выраженных склерозирующих поражений кожи;
- в отличие от классического полимиозита, для смешанного соединительнотканного заболевания более характерно наличие синдрома Рейно, симптомов полиартрита, выраженного отека кистей, картины диффузного интерстициального поражений легких, лимфаденопатии, лейкопении, высокого уровня гамма-глобулинов в протеинограмме сыворотки крови.

Таблица 86.2. Диагностические критерии смешанного заболевания соединительной ткани Alarcon-Segovia G. (1987), валидированные Amigues J. и соавт. (1996)

Диагностические критерии
1. **Серологический критерий** – высокий титр аутоантител к растворимому ядерному антигену U1-RNP (≥ 1:1600 в реакции гемагглютинации)
2. **Клинические критерии** • отек кистей • синовиит • миозит, доказанный клинически или гистологически • синдром Рейно • акросклероз с наличием проксимального системного склероза или без него
Диагностическое правило: Для постановки диагноза смешанного заболевания соединительной ткани необходимо наличие серологического критерия и наличие 3-х или больше из 5 клинических критериев.

Примечание: чувствительность критериев – 62,5%, специфичность – 86,2%.

Полезно также пользоваться следующим *клиническим правилом*: предположить наличие смешанного соединительнотканного заболевания можно в том случае, если у больного, которому ранее был выставлен монодиагноз системного заболевания соединительной ткани (например, системная красная волчанка или системная склеродермия, или полимиозит, или синдром Шегрена), появляются признаки другого системного заболевания, особенно если при этом в крови стали определяться аутоантитела к U1-RNP.

Большим подспорьем в диагностике смешанного соединительнотканного заболевания являются диагностические критерии Sharp G. C. (1972, **табл. 86.1**) и Alarcon — Segovia G. (1987, **табл. 86.2**).

Близкие к критериям Alarcon-Segovia и соавт. (1987) критерии были предложены Kahn и соавт. (1991) и валидированы Amigues и соавт. (1996, **табл. 86.3**).

Основные принципы лечения

Основными *целями лечения* смешанного соединительнотканного заболевания являются снижение активности воспалительного процесса, достижение клинико-лабораторной ремиссии, что соответственно ведет к улучшению качества жизни.

Объем терапевтических мероприятий определяется прежде всего степенью активности иммуновоспалительного процесса и выраженностью изменений со стороны жизненно важных органов.

При **легкой степени активности** и нетяжелых клинических проявлениях смешанного соединительнотканного заболевания назначают обычно

https://t.me/medknigi

Таблица 86.3. Диагностические критерии смешанного заболевания соединительной ткани Kahn и соавт. (1991)

Диагностические критерии
1. Серологический критерий: высокие титры антител к U1-RNP-антигену (≥ 1:2000)
2. Клинический критерий: 2a – синдром Рейно 2b – синовиит 2c – миозит 2d – отек пальцев
Диагностическое правило: Для постановки диагноза смешанного заболевания соединительной ткани необходимо наличие серологического критерия + критерий 2a + 2 или 3 критерия от 2b до 2d

Примечание: чувствительность критериев – 62,5%, специфичность – 86,2%.

нестероидные противовоспалительные препараты — преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 нимесулид 200 мг/сут, мелоксикам 15 мг/сут, целекоксиб (целебрекс) 200—400 мг/сут. Для профилактики НПВП-гастропатии целесообразно параллельно применять ингибиторы протонной помпы (омепразол по 20—40 мг/сут), несмотря на то, что названные нестероидные противовоспалительные препараты в значительно меньшей мере вызывают повреждение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и кишечника по сравнению с неселективными ЦОГ-1 и ЦОГ-2-ингибиторами (диклофенак и др.).

Если у больного с легкой степенью активности имеются выраженные признаки поражения кожи, целесообразно включить в комплексную терапию также *аминохинолиновые соединения*, в частности, делагил по 0,25 г/сут или плаквенил (гидроксихлорохин) по 0,2 г/сут. В некоторых случаях, при более значительных кожных проявлениях, добавляют *глюкокортикостероиды* (обычно преднизолон в дозе 5—15 мг/сут) с постепенным снижением дозы при наступлении эффекта до поддерживающей 5—7,5 мг/сут, которую иногда приходится принимать в течение многих месяцев. Лечение аминохинолиновыми соединениями также проводится длительно.

При **выраженной степени активности**, быстром прогрессировании смешанного соединительнотканного заболевания, с выраженным полимиозитом, поражением почек, легких, центральной нервной системы назначаются достаточно высокие дозы *глюкокортикоидных препаратов* (обычно преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут, как правило, не меньше 60 мг/сут) до значительного снижения активности и купирования клинических признаков висцеральной патологии (особенно признаков поражения центральной нервной системы), после чего доза преднизолона постепенно снижается (2,5—5 мг в 7—10 дней) до поддерживающей дозы 5—7,5—10 мг/сут. Поддерживающая доза глюкокортикоидов принимается несколько месяцев, иногда годами под контролем клинико-лабораторных показателей активности заболевания.

При рефрактерном к глюкокортикостероидной терапии течении смешанного соединительнотканного заболевания, а также при быстром его прогрессировании с выраженным поражением почек, легких, головного мозга и других органов используют методы интенсивной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками (циклофосфамидом) в виде пульс-терапии:

а) *пульс-терапия метилпреднизолоном* (1000 мг метилпреднизолона или солу-медрола внутривенно капельно в 200—300 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 30—45 минут) 1 раз в день 3 дня подряд; проводится 3 курса с интервалом в 1 месяц;

б) *комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом* по стандартной схеме (1000 мг циклофосфамида на 400 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно и 1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно на 300 мл изотонического раствора натрия хлорида в 1-й день, а во 2-й и 3-й день только 1000 мг метилпреднизолона или солумедрола внутривенно капельно). Рекомендуется при тяжелом течении смешанного соединительнотканного заболевания провести 2—3 таких курса с интервалом 1 месяц.

А. М. Лила (2008) после проведения пульс-терапии рекомендует прием преднизолона в больших дозах (около 60 мг/сут) в комбинации с одним из цитостатических препаратов: циклофосфамид по 200—600 мг/неделю (на курс 12—15 г) или имуран (азатиоприн) 150 мг/сут, или метотрексат 10—15 мг/нед. Рекомендуется эти препараты принимать в указанных дозах в течение 2—3 месяцев, а затем переводить больных на поддерживающие дозы, которые необходимо принимать многие месяцы или даже годы.

Подробно о механизмах действия цитостатиков и о возможных побочных эффектах этих препаратов см. с. 1067. Нефротический синдром у больных смешанным соединительнотканным заболеванием наблюдается редко, но его развитие резко утяжеляет состояние больных и ухудшает прогноз. При нефротическом синдроме назнача-

ется преднизолон в суточной дозе 1 мг/кг и цитостатики в вышеуказанных дозах. Одновременно проводится лечение гепарином 20—25 тыс. ед. в сутки (под контролем АЧТВ), антиагрегантом курантилом по 400—600 мг в сутки. При наиболее тяжелом течении нефротического синдрома проводится комбинированная метилпреднизолон-циклофосфамидная пульс-терапия, как это было указано выше.

У некоторых больных в клинической картине заболевания могут быть значительно выражены проявления миозита (полимиозита). Таким больным рекомендуется лечение преднизолоном в суточной дозе 1 мг/кг (при отсутствии эффекта доза может быть увеличена до 1,5 мг/кг) и обычно одновременно больные принимают цитостатики циклофосфан или азатиоприн (имуран), как было указано выше.

В случае выраженных склеродермоподобных проявлений (иногда они даже могут доминировать), особенно при поражении легких или миокарда, применяется *D-пеницилламин* (купренил) в дозе 500—1000 мг в сутки в течение 3 месяцев, затем доза снижается до поддерживающей (250 мг в сутки), которую принимают в течение многих месяцев.

При поражении пищевода и нарушении его моторной функции лечение проводится так же, как описано в главе «Лечение системной склеродермии» (с. 1568). Больным рекомендуется принимать пищу вечером не позже 18—19 часов, после еды не ложиться сразу в постель, есть небольшими порциями, принимать ингибиторы протонной помпы (омепразол и др.).

При тяжелом течении смешанного соединительнотканного заболевания и выраженных поражениях внутренних органов и центральной нервной системы в комплексную терапию включаются сеансы плазмафереза.

Одним из важных клинических проявлений заболевания является синдром Рейно. Подробно его лечение описано в главе «Лечение системной склеродермии» (с. 1568). Обычно применяют антагонисты кальциевых каналов, пентоксифиллин, дипиридамол (курантил).

Лечение легочной гипертензии проводится так же, как при системной склеродермии (с. 1556). Применяют антагонисты кальциевых каналов, антагонисты эндотелина, препараты простациклина, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. В наиболее тяжелых случаях выполняют трансплантацию легких.

Прогноз

Прогноз при системном заболевании соединительной ткани лучше, чем при четко очерченной нозологии — каком-либо системном заболевании соединительной ткани (например, при системной красной волчанке, системной склеродермии, полимиозите).

Плохими прогностическими признаками заболевания являются прогрессирующее поражение легких с развитием легочной гипертензии, неврологические расстройства, тяжелое поражение почек.

При отсутствии неблагоприятных прогностических факторов возможны длительные многолетние ремиссии, особенно на фоне глюкокортикостероидной терапии.

https://t.me/medknigi

87 Лечение перекрестных форм системных заболеваний соединительной ткани

В национальном руководстве «Ревматология» (2008) приводится следующее определение: «Перекрестные формы системных заболеваний соединительной ткани характеризуются наличием у одного и того же больного диагностических критериев двух или более системных заболеваний соединительной ткани». Наиболее часто встречающимися **формами перекрестного синдрома** (overlap syndrome) являются:

- системная склеродермия и дермато/полимиозит;
- системная склеродермия и ревматоидный артрит;
- системная красная волчанка и ревматоидный артрит;
- системная красная волчанка и полимиозит;
- полимиозит и ревматоидный артрит;
- ревматоидный артрит и системный васкулит.

Диагностика перекрестных форм системных заболеваний соединительной ткани, как следует из вышеприведенного определения, должна основываться на выявлении диагностических критериев обоих заболеваний, которые сочетаются у больного. Однако выраженность критериев того или другого сочетающегося заболевания бывает разной.

Системная склеродермия – дермато/полимиозит

Эта форма перекрестного синдрома, как и сама системная склеродермия, наблюдается чаще у женщин, чем у мужчин (соотношение женщин и мужчин 4 : 1).

Клиническими особенностями перекрестного синдрома системная склеродермия/ полимиозит являются следующие:

- наличие синдрома Рейно и кожных проявлений системной склеродермии у всех больных, однако дигитальные некрозы наблюдаются реже в отличие от системной склеродермии;
- кожные проявления дермато/полимиозита (эритема, «гелиотропная сыпь», папулы Готтрона, «рука механика») наблюдаются у 40–50 % больных;
- наличие мышечного синдрома (миалгии, проксимальная мышечная слабость, повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови) у 100 % больных;
- наличие висцеральной патологии у большинства больных (поражение легких по типу базального пневмосклероза или фиброзирующего альвеолита; легочная гипертензия; поражение миокарда в виде кардиопатии или кардиосклероза с нарушениями сердечного ритма и атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости; гипотония пищевода у 70% больных).

Диагноз этой формы перекрестного синдрома ставится на основании наличия диагностических критериев системной склеродермии и дермато/полимиозита. Необходимо учитывать также следующие лабораторные особенности системной склеродермии — полимиозита:

- увеличение СОЭ;
- биохимический анализ крови: высокие уровни в сыворотке крови креатинфосфокиназы, аспарагиновой аминотрансферазы (указанные биохимические сдвиги коррелируют с выраженностью мышечного синдрома); гипергаммаглобулинемия;
- иммунологический анализ крови: высокий титр антинуклеарного фактора (гомогенное и крапчатое свечение при непрямой иммунофлюоресценции); наличие антител к PM-Scl-антигену, у 30–40 % больных — определяются анти-Scl-70-антитела.

При неоднозначных мышечных проявлениях может оказаться полезной биопсия мышц, при этом в биоптате обнаруживается картина миозита: клеточная инфильтрация, некроз или дегенеративные изменения мышечных волокон, явления фиброза, воспалительного поражения сосудов мышц.

Принципы лечения перекрестного синдрома «системная склеродермия – дермато/полимиозит»

Наиболее часто лечение проводится глюкокортикостероидным препаратом преднизолоном в суточной дозе 40–60 мг/сут в течение 2-х месяцев (эта терапия приводит к подавлению активности аутоиммунного воспалительного процесса). Затем постепенно (на 5 мг каждые 10–14 дней) дозы преднизолона понижают до поддерживающей 7,5–10 мг/сут.

При недостаточной эффективности преднизолона к нему добавляют цитостатик метотрексат

https://t.me/medknigi

7,5 мг в неделю, а также иммуноглобулин внутривенно.

Подробно о механизме действия и побочных эффектах цитостатиков и иммуноглобулина внутривенно см. в главе «Лечение системных васкулитов».

Системная склеродермия – ревматоидный артрит

Эта форма перекрестного синдрома наблюдается преимущественно или даже почти исключительно у женщин.

Клиническими особенностями этой формы являются:

- наличие синдрома Рейно у всех больных, однако он менее выражен и частота дигитальных трофических нарушений (рубчики, язвочки, некрозы) значительно реже по сравнению с системной склеродермией;
- характерное для склеродермии поражение кожи имеется у всех больных, но преобладает лимитированное поражение (изменение кожи лица и кистей) кожи, а не диффузное;
- поражение суставов характерно для всех больных и обычно проявляется в виде симметричного артрита мелких суставов кистей (межфаланговых и пястно-фаланговых), лучезапястных и коленных суставов и сопровождается атрофией межкостных мышц тыла кистей; у 80 % больных на рентгенограммах обнаруживаются эрозии суставных поверхностей костей, возможно формирование сгибательных контрактур суставов;
- висцеральная патология (диффузный интерстициальный фиброз, легочная гипертензия, очагово-рубцовые изменения миокарда, нарушение атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, аритмии сердца, гипотония пищевода, поражение почек) наблюдается реже и менее выражена, чем при системной склеродермии.

Особенности лабораторных данных:

- увеличение СОЭ, высокие уровни в крови СРБ;
- гипергаммаглобулинемия;
- обнаружение в крови в высоких титрах ревматоидного фактора и антинуклеарного фактора; ревматоидный фактор выявляется у 75–80% больных, антинуклеарный фактор (при использовании HEp-2 клеток) — у 96–98% больных, анти-Scl-70-антитела — лишь у 30% больных.

Принципы лечения перекрестного синдрома «системная склеродермия – ревматоидный артрит»

В лечении этой формы перекрестного синдрома используют следующие группы лекарственных препаратов:

- глюкокортикостероиды (преднизолон в малых дозах — 7,5–10–15 мг/сутки или – при более выраженной активности патологического процесса — средние дозы преднизолона 20–30 мг/сут);
- нестероидные противовоспалительные препараты;
- аминохинолиновые соединения;
- D-пеницилламин;
- метотрексат.

Выбор лекарственных препаратов, их дозы и комбинации определяются особенностями клинической картины, преобладанием симптомов ревматоидного артрита или системной склеродермии.

Системная красная волчанка – ревматоидный артрит

Особенности клинической картины:

- наличие, как правило, симптоматики суставного синдрома, который имеет все основные признаки ревматоидного артрита, т. е. по сути соответствует критериям серопозитивного ревматоидного артрита; суставная симптоматика явно доминирует в клинической картине;
- возможно наличие ревматоидных узелков;
- присутствие выраженных кожных и висцеральных проявлений системной красной волчанки; нередко хронологически симптомы системной красной волчанки появляются после развития симптомов ревматоидного артрита.

Особенности изменений лабораторных данных:

- значительное увеличение СОЭ, часто лейкопения;
- иммунологический анализ крови: определяются ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК, у 50 % больных — антитела к Ro-/SS-антигену.

Принципы лечения перекрестного синдрома «системная красная волчанка — ревматоидный артрит»

Цель лечения — подавление активности аутоиммунного воспалительного процесса.

Применяются следующие группы лекарственных препаратов:

https://t.me/medknigi

- глюкокортикостероиды;
- цитостатики (метотрексат, азатиоприн);
- лефлуномид;
- аминохинолиновые соединения.

Дозы, выбор препаратов и их комбинация определяются активностью аутоиммунного воспаления, выраженностью и характером клинической симптоматики, преобладанием клиники системной красной волчанки или ревматоидного артрита.

Вопрос о целесообразности применения при этой форме перекрестного синдрома ингибиторов фактора некроза опухоли-α окончательно не решен.

https://t.me/medknigi

88 Лечение антифосфолипидного синдрома

Антифосфолипидный синдром — невоспалительное аутоиммунное заболевание, обусловленное наличием в крови антифосфолипидных антител и характеризующееся повторными венозными и артериальными тромбозами, повторной патологией беременности (чаще синдромом потери плода), тромбоцитопенией и другими клиническими признаками.

В 1994 г. антифосфолипидный синдром на VI Международном симпозиуме было предложено называть синдромом Hughes в честь английского ученого Hughes, описавшего это заболевание в 1983–1986 гг.

Антитела к фосфолипидам — это гетерогенная популяция антител, реагирующих чаще с отрицательно заряженными, реже — с нейтральными фосфолипидами.

К антифосфолипидным антителам относятся:

- антитела к кардиолипину;
- волчаночный антикоагулянт (популяция антифосфолипидных антител класса IgG и IgM, способных in vitro подавлять фосфолипиднозависимые коагуляционные реакции путем взаимодействия с фосфолипидным компонентом протромбиназы активаторного комплекса). Волчаночный антикоагулянт был обнаружен в крови больных системной красной волчанкой, а в 1963 г. было показано, что при СКВ продукция волчаночного коагулянта ассоциируется, в отличие от результатов in vitro, не с гипокоагуляцией, а с парадоксальным увеличением частоты тромбозов;
- антитела к β_2-гликопротеину I;
- антитела к различным фосфолипидам (фосфолипидсерину, фосфатидилэтаноламину);
- антитела антитромбиновые, антитромбоцитарные, антиэндотелиальные, антитела к аннексину V и др.

Антитела к кардиолипину связываются с кардиолипином только в присутствии кофактора β_2-гликопротеина I. β_2-Гликопротеин I с молекулярной массой 50 кДа присутствует в нормальной плазме в концентрации 200 мкг/мл и циркулирует в ассоциации с липопротеинами (обозначается так же, как аполипротеин Н), обладает естественной антикоагулянтной активностью.

В настоящее время общепринято считать, что антитела, присутствующие в крови больных с антифосфолипидным синдромом, распознают не антигенные детерминанты анионных фосфолипидов (кардиолипин), а конформационные эпитопы («неоантиген»), возникающие в процессе взаимодействия β_2-гликопротеина I с фосфолипидами.

Молекула β_2-гликопротеина I состоит из 5 доменов, способна вызвать образование антител к любому из этих доменов. Клиническое значение имеют только антитела к домену I. Именно в этом домене обнаружен эпитоп, ответственный за фиксацию антител к β_2-гликопротеину I (эпитоп Gly 40-Arg 43 домена I) (de Groot и соавт., 2005).

И. Н. Бокарев и соавт. (2007) полагают, что на сегодняшний день уверенно диагностировать антифосфолипидный синдром можно с помощью выявления антител к эпитопу Gly 40-Arg 43 домена I β_2-гликопротеина I. Результаты всех остальных лабораторных тестов, в том числе определение волчаночного антикоагулянта, следует считать лишь вероятным подтверждением наличия антифосфолипидного синдрома.

Е. Л. Насонов, Н. А. Мартусевич (2010) указывают, что «наряду с β_2-гликопротеином I в качестве кофакторов (или аутоантигенов) могут выступать другие белки, многие из которых принимают участие в регуляции свертываемости крови (фактор II-протромбин, белок С и белок S — первичные антикоагулянты, аннексин V, тромбомодулин, факторы V, VII/VIIa и XII, кининоген, гепарин и др.).

Основу антифосфолипидного синдрома составляет своеобразная васкулопатия, обусловленная невоспалительным тромботическим поражением венозных, артериальных и сосудов микроциркуляторного русла, что приводит к нарушению функции многих органов и систем (на X Международном конгрессе по антифосфолипидному синдрому Shoenfeld из-за частого полиорганного поражения предложил называть антифосфолипидный синдром системным антифосфолипидным синдромом).

Точных данных о распространенности антифосфолипидного синдрома нет. По данным Greaves (2007), антифосфолипидный синдром имеется у 3 % лиц, перенесших первичный эпизод венозной тромбоэмболии. По мнению Lokschin (1999), антифосфолипидный синдром встречается у 2 % женщин при нормальном течении беременности и у 20 % женщин, имевших повторные эпизоды внутриутробной гибели плода. Согласно данным

https://t.me/medknigi

И. Н. Бокарева и соавт. (2007), частота обнаружения антифосфолипидного синдрома составляет 0,17–0,24 %.

Заболевание развивается у женщин в 5 раз чаще, чем у мужчин, обычно в среднем возрасте (около 35 лет).

Традиционно выделяют **две основные формы антифосфолипидного синдрома**:

- *первичный*, как самостоятельная нозологическая форма, не обусловленная каким-либо предшествующим заболеванием;
- *вторичный* антифосфолипидный синдром, развитие которого связано с системной красной волчанкой или каким-либо другим преобладающим системным заболеванием.

Однако в последние годы такое подразделение признается нецелесообразным, так как первичный антифосфолипидный синдром длительное время может быть дебютом системной красной волчанки, диагноз которой устанавливается нередко только в процессе длительного наблюдения за больным.

Отдельной формой является катастрофический антифосфолипидный синдром с распространенным тромбозом и полиорганной недостаточностью, тяжелым течением, приводящим довольно часто к гибели больных.

Этиология первичного антифосфолипидного синдрома неизвестна. В некоторых случаях перенесенная вирусная и бактериальная инфекция может быть провоцирующим фактором его развития.

Большую роль играет генетическая предрасположенность, особенно у носителей антигенов HLA DR4, DR7, DR6, DRw53 и др. Имеются доказательства связи антифосфолипидного синдрома и генетического полиморфизма β_2-гликопротеина I.

Патогенез антифосфолипидного синдрома заключается в том, что под влиянием антифосфолипидных антител нарушается регуляция гемостаза, развивается гиперкоагуляция. Антитела к кардиолипинам связываются с кардиолипинами, как было указано выше, с помощью кофакторов (аутоантигенов) — β_2-гликопротеина I, протромбина, белков S и C, тромбомодулина, факторов V, VII, VIIa, XII, гепарина, кининогена. Это и приводит к гиперкоагуляции.

Под влиянием антифосфолипидных антител нарушается эндотелиальная функция, повышается прокоагулянтный потенциал эндотелия (в частности, значительно повышается продукция тромбоксана, повышающего агрегацию тромбоцитов, одновременно нарушается синтез мощного антиагреганта простациклина); увеличивается синтез фактора Виллебранда, необходимого для нормальной агрегации тромбоцитов и обладающего способностью удлинять период полувыведения фактора свертывания VIII; снижается фибринолитическая активность эндотелия.

Диагностические критерии антифосфолипидного синдрома были приняты в последней редакции на конференции Международного общества гемостаза и тромбоза в 2005 г. в Сиднее как «международные и консенсусные» **(табл. 88.1)**.

В зависимости от позитивности по антифосфолипидным антителам рекомендуется подразделять больных с антифосфолипидным синдромом на следующие категории:

- *категория I* — позитивность более чем по одному лабораторному маркеру (в любой комбинации);
- *категория IIa* — обнаружен только волчаночный антикоагулянт;
- *категория IIb* — обнаружены только антикардиолипиновые антитела;
- *категория IIc* — обнаружены только антитела к β_2-гликопротеину I.

Так как антифосфолипидный синдром является тромботической васкулопатией с поражением многих сосудов любой локализации и любого калибра, клинические проявления заболевания очень многообразны. Е. Л. Насонов (2004) приводит следующие основные **клинические симптомы** антифосфолипидного синдрома.

I. Частота > 30 %:

- тромбоз глубоких вен конечностей (часто это источник тромбоэмболии легочной артерии);
- спонтанные аборты в ранних сроках беременности;
- тромбоцитопения.

II. Частота > 20 %:

- сетчатое ливедо — фиолетовое, красноватое или синее (не проходящее при согревании) сетчатое пли пятнистое поражение кожи, напоминающее кружева или ячейки рыбацкой сети, состоящее из правильных непрерывных окружностей или неправильных прерывистых кривых;
- мигрень;
- инсульт.

III. Частота > 10 %:

- тромбоэмболия легочных артерий;
- транзиторные ишемические церебральные атаки;
- спонтанные аборты в поздних сроках беременности;
- утолщение и дисфункция клапанов сердца (распознается с помощью эхокардиографии, возможно формирование недостаточности

https://t.me/medknigi

Таблица 88.1. Диагностические критерии АФС

Клинические критерии

1. Сосудистый тромбоз

Один или более клинических эпизодов артериального, венозного или тромбоза мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или допплеровским исследованием, или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.

2. Патология беременности

- один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода) или
- один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности, или
- три или более последовательных случаев спонтанных абортов до 10 недель гестации (исключение — анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения)

Лабораторные критерии

1. *Антитела к кардиолипину* IgG или IgM изотипов, выявляемые в сыворотке в средних или высоких уровнях, по крайней мере, 2 раза в течение 12 нед. с помощью стандартизованного иммуноферментного метода

2. *Антитела к α_2-гликопротеину I* IgG и/или IgM изотипа, выявляемые в сыворотке в средних или высоких уровнях, по крайней мере, 2 раза в течение 12 нед. с помощью стандартизованного иммуноферментного метода

3. *Волчаночный антикоагулянт* в плазме в двух и более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель, определяемый согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам):

- удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипидзависимых коагулогических тестах смешивания с донорской плазмой
- отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой
- укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов
- исключение других коагулопатий, например, ингибитора VIII фактора свертывания крови или гепарина (удлиняющих фосфолипидзависимые тесты свертывания крови)

Примечание: определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия. АФС исключается, если менее 12 недель или более 5 лет выявляются аФЛ без клинических проявлений или клинические проявления без аФЛ. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключает АФС. Больные должны быть стратифицированы с: а) наличием и б) отсутствием факторов риска тромбозов.

клапана аорты, митрального клапана, митрального или аортального стеноза);
- гемолитическая анемия (выявляются антитела к эритроцитам с помощью реакции Кумбса).

IV. Частота > 1 %:
- преэклампсия;
- эпилептические припадки;
- язвы ног;
- преходящая слепота (amaurosis fugans);
- инфаркт миокарда;
- эклампсия;
- тромбоз артерий нижних конечностей;
- тромбоз вен верхних конечностей;
- тромбоз артерий верхних конечностей;
- гангрена пальцев рук и ног;
- кардиомиопатия;
- стенокардия;
- вегетации на клапанах (неинфекционного генеза);
- поражение почек (тромбоз капилляров клубочков, инфаркт почки, тромбоз почечных артерий, вен);
- мультиинфарктная деменция;
- некрозы кожи;
- аваскулярный некроз костей;
- легочная гипертензия;
- тромбоз подключичной вены;
- острая энцефалопатия;
- рестеноз после аортокоронарного шунтирования;
- ишемия пищевода и кишечника;

https://t.me/medknigi

- тромбоз артерий сетчатки;
- инфаркт селезенки (вследствие тромбоза селезеночной артерии);
- нейропатия зрительного нерва;
- легочный микротромбоз.

V. Частота менее 1 %:
- транзиторная амнезия;
- тромбоз мозговых вен;
- церебральная атаксия;
- внутрисердечный тромбоз;
- инфаркт поджелудочной железы;
- острая надпочечниковая недостаточность;
- поражение печени (синдром Бадда-Киари, тромбоз мелких печеночных вен);
- тромбоз вен сетчатки;
- кровоизлияния в ногтевое ложе;
- послеродовый кардиопульмональный синдром (высокая лихорадка, плеврит, одышка, легочные инфильтраты);
- другие поражения легких (острый респираторный дистресс-синдром, легочные геморрагии, тромбоз легочной артерии).

Патология беременности — важнейший клинический признак антифосфолипидного синдрома. При антифосфолипидном синдроме возможны следующие виды патологии беременности:
- внутриутробная гибель плода после 10 недели беременности;
- внутриутробная задержка роста, аритмии плода;
- повторные спонтанные выкидыши;
- тяжелая преэклампсия и эклампсия;
- венозные и/или артериальные тромбозы у матери.

Патоморфологический субстрат невынашивания беременности и гибели плода — поражение и тромбоз сосудов плаценты, гипоксия плода.

А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе (2006) указывают, что повреждающее действие антифосфолипидных антител может осуществляться при беременности еще и следующими путями:
- изменяются адгезивные характеристики предимплантационного эмбриона;
- нарушается слияние синцития;
- снижается глубина инвазии трофобласта;
- подавляется продукция хорионического гонадотропина;
- повышается склонность к тромбозу за счет предоставления матриц для реакций свертывания.

Основные направления лечения антифосфолипидного синдрома

К сожалению, в настоящее время отсутствуют международные рекомендации и руководства, в которых была бы определена единая тактика ведения больных с антифосфолипидным синдромом.

Обсуждая лечение антифосфолипидного синдрома, принято выделять следующие разделы:
- профилактика венозных и артериальных тромбозов;
- лечение острых и рецидивирующих тромбозов;
- лечение катастрофического антифосфолипидного синдрома;
- ведение беременных женщин с антифосфолипидным синдромом.

Профилактика венозных и артериальных тромбозов

Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме проводится с учетом факторов риска, повышающих вероятность тромбозов. Факторы риска подразделяются на две группы: контролируемые и неконтролируемые.

Контролируемые (корригируемые) факторы риска (их действие можно уменьшить, иногда даже устранить или не допустить):
- артериальная гипертензия;
- гиперлипидемия;
- малоподвижный образ жизни;
- курение;
- беременность;
- прием оральных контрацептивов;
- активность системной красной волчанки;
- интеркуррентные инфекции;
- хирургические операции;
- стрессовые ситуации;
- гипергомоцистеинемия;
- тромбоцитопения;
- быстрая отмена непрямых антикоагулянтов.

Необходимо проанализировать наличие данных факторов у больного антифосфолипидным синдромом и провести их коррекцию. Следует прекратить курение, вести подвижный образ жизни, быть физически активным не менее 45 минут каждый день (заниматься утренней гимнастикой, ходить пешком, ездить на велосипеде, плавать и т. д.), нормализовать массу тела, питаться рационально (резко ограничить количество употребляемых в пищу жирных и богатых холестерином продуктов; употреблять каждый день не менее 400 г овощей и фруктов, чаще употреблять рыбу, особенно морскую и океаническую, так как омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в рыбе, понижают агрегацию тромбоцитов). Целесообразно исследовать кровь на содержание холестерина и липидных фрак-

ций, определить тип дислипидемии и провести ее коррекцию (в частности, при высоком уровне холестерина, IIА, IIБ, III типах гиперлипопротеинемии проводить лечение статинами). При наличии артериальной гипертензии следует проводить лечение гипотензивными препаратами и добиваться целевого уровня артериального давления не больше 130/80 мм рт. ст.

Недопустимо пользоваться оральными контрацептивами (они могут вызывать повышение свертываемости крови), предпочтение следует отдавать барьерным методам предупреждения беременности (презерватив).

Больные системной красной волчанкой должны получать постоянную адекватную поддерживающую терапию во избежание обострения заболевания. Больные должны избегать психоэмоциональных стрессовых ситуаций и инфекций.

Высокий уровень гомоцистеина в крови предрасполагает к развитию и прогрессированию атеросклероза, повышенной агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции и, следовательно, к развитию тромбозов. Гипергомоцистеинемия может быть врожденной и приобретенной, связанной с дефицитом витаминов B_6 и B_{12}. Приобретенная гипергомоцистеинемия хорошо корригируется лечением витаминами B_6 и B_{12}.

Неконтролируемые факторы риска (некорригируемые, т. е. факторы, которые не могут быть устранены):

- пожилой возраст;
- стойкое увеличение в крови антикардиолипиновых антител класса IgG и волчаночного антикоагулянта (рецидивирование тромбозов более тесно связано с увеличением титров волчаночного антикоагулянта, чем антикардиолипиновых антител);
- одновременное увеличение титров антикардиолипиновых антител класса IgG, волчаночного антикоагулянта и антител к β_2-гликопротеину I;
- тромбозы в анамнезе;
- поражение клапанов сердца;
- атеросклеротическое поражение артерий;
- дефекты факторов свертывания крови (протромбин 20210 А, мутация фактора V — лейденский фактор V);
- дефицит антитромбина III;
- дефицит белка С и белка S;
- дисфибриногенемия;
- высокий уровень фактора VIII;
- резистентность к активированному белку С в отсутствие лейденской мутации фактора V;
- высокий уровень фактора XI;
- высокий уровень активируемого тромбином ингибитора фибринолиза.

Наличие этих факторов настоятельно диктует необходимость проведения профилактики тромбозов.

Для профилактики тромбозов применяют антиагреганты (преимущественно малые дозы аспирина), гидроксихлорохин, непрямой антикоагулянт — антагонист витамина К варфарин.

Применение антиагрегантов

Ацетилсалициловая кислота (аспирин), как известно, обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгетическим действием, а также ингибирует агрегацию тромбоцитов. В качестве антиагреганта аспирин используется в малых дозах (75—100—150 мг/сут) в 1 прием обычно вечером. Механизм антиагрегантного действия аспирина — необратимое ингибирование (инактивирование) циклооксигеназы-1 (в течение всего периода жизни тромбоцита — 7—10 суток), вследствие чего нарушается превращение арахидоновой кислоты в простагландин Н2 — субстрат для синтеза в тромбоцитах мощного индуктора агрегации тромбоцитов — тромбоксана А2. Таким образом, главным механизмом антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты является подавление в тромбоцитах образования тромбоксана. В то же время указанные малые дозы ацетилсалициловой кислоты не подавляют образование эндотелием простациклина, обладающего антиагрегантным и сосудорасширяющим действием.

Awtry E. H., Loscalzo J. (2000) указывают, что ацетилсалициловая кислота обладает также и другими механизмами антикоагулянтного действия: подавляет образование тромбина и полноценного плотного фибрина, стимулирует высвобождение тканевого активатора плазминогена и усиливает фибринолиз.

Ацетилсалициловая кислота быстро всасывается из желудка и верхних отделов тонкого кишечника. Терапевтический антиагрегантный эффект наступает уже через 20 минут после однократного приема 100—150 мг ацетилсалициловой кислоты и сохраняется до 48 часов. Нормальная функция тромбоцитов восстанавливается в среднем через 10 дней, так как каждый день обновляется всего лишь около 10 % пула тромбоцитов (Patrono C. и соавт., 2001).

Учитывая необходимость длительного, часто практически постоянного приема ацетилсалициловой кислоты как антиагреганта и ее возможное повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта в связи с угнетением также синтеза защитных простагландинов, более целесообразно принимать ацетилсалици-

https://t.me/medknigi

ловую кислоту, покрытую защитной оболочкой, растворяющейся в кишечнике. Такие формы препарата не оказывают или оказывают минимальное повреждающее влияние на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны:

- *аспирин-кардио* — таблетки по 100 и 300 мг;
- *кардиАСК* — таблетки по 50, 100 и 300 мг;
- *кардиопирин* — таблетки по 100 мг;
- *полокард* — таблетки по 75 и 150 мг;
- *тромбо АСС* — таблетки по 50 и 100 мг.

При наличии в анамнезе эрозивного гастрита, дуоденита, язвы гастродуоденальной зоны рекомендуется с профилактической целью прием ингибиторов протонной помпы, например, омепразола, по 20 мг 1–2 раза в день.

Л. В. Кондратьева и Т. М. Решетняк (2009) указывают, что применение ацетилсалициловой кислоты основано на том, что появление антифосфолипидных антител связано с дисбалансом между биосинтезом простациклина в эндотелии сосудов и тромбоксана в тромбоцитах. Forastiero R. и соавт. (1998), Алекберова З. С. и соавт. (1994) и др. установили, что увеличение синтеза тромбоксана ассоциируется с обнаружением волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к β_2-гликопротеину I. Исходя из этого, Alarcon-Segovia и соавт. (2003), Ercan и соавт. (2001, 2002), Wahl и соавт. (2000) и др. рекомендуют использовать ацетилсалициловую кислоту даже в качестве монотерапии у больных, у которых обнаружены антитела к фосфолипидам, но при этом нет и не было тромбозов. Многие считают, что особенно важно назначать лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты при обнаружении у таких пациентов дополнительных факторов риска тромбозов венозных и артериальных сосудов.

Эффективность применения ацетилсалициловой кислоты в профилактике тромбозов у лиц с наличием в крови антифосфолипидных антител с симптомами или без симптомов антифосфолипидного синдрома доказана в различных исследованиях (Khamashta M. и соавт., 1995; Erkan D. и соавт., 2001, 2002; Т. М. Решетняк и соавт., 1999 и др.).

Hanly J. C. (2004) следующим образом сформулировал позицию аспирина в профилактике тромбозов: «при высоком уровне антифосфолипидных антител без клинических проявлений антифосфолипидного синдрома и отсутствии факторов риска, в том числе у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе, профилактика тромбозов заключается в приеме ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (75–150 мг) и тщательном динамическом наблюдении».

Препараты гидроксихлорохина. В настоящее время установлено, что гидроксихлорохин (аминохинолиновый препарат) обладает не только противовоспалительным, иммуномодулирующим, гиполипидемическим, но и антиагрегантным действием.

В ревматологической практике аминохинолиновые препараты как базисные противовоспалительные (болезнь-модифицирующие) средства используют, прежде всего, в лечении системной красной волчанки и ревматоидного артрита.

Это обусловлено механизмами действия аминохинолиновых соединений. Они вызывают повышение в макрофагах внутрицитоплазматического pH, что подавляет процессинг антигенов и их презентацию макрофагами, нарушает продукцию провоспалительных цитокинов и других медиаторов, стимулирующих воспаление, а также синтез аутоантител. Аминохинолиновые соединения стабилизируют также лизосомальные мембраны и блокируют, в частности, выход из лизосом лейкоцитов гидролитических ферментов, повреждающих окружающие ткани. Гиполипидемический эффект аминохинолиновых соединений обусловлен подавлением протеолиза и увеличением активности рецепторов к липопротеинам низкой плотности.

Т. М. Решетняк (2006) указывает, что применение гидроксихлорохина значительно снижает риск тромботических осложнений, что обусловлено его способностью подавлять адгезию и агрегацию тромбоцитов, уменьшать размеры тромба.

Hanly J. G. (2004) в эксперименте вызывал тромбоз у мышей путем введения антифосфолипидных антител человека, и у этих же мышей доказал антитромботическое действие гидроксихлорохина.

Указанные данные послужили основанием для применения гидроксихлорохина в профилактике и лечении тромбозов при антифосфолипидном синдроме, обычно вместе с аспирином или варфарином.

Т. М. Решетняк (2007) указывает, что наличие в крови больных антифосфолипидным синдромом без клинических проявлений антител к кардиолипинам класса IgG и IgM в высоких и средних титрах ассоциируется со значительным риском тромбозов и является показанием к назначению комбинированной терапии ацетилсалициловой кислотой (75–100 мг/сут) и гидроксихлорохином (200 мг в сутки).

В настоящее время за рубежом появляется все больше исследований возможности применения гидроксихлорохина без опасности его отрицательного влияния на плод (Levy и соавт., 2001; Clowse и соавт., 2006). Однако пока применение

гидроксихлорохина в нашей стране при беременности официально не разрешено.

Гидроксихлорохин выпускается в виде препарата плаквенил в таблетках по 200 мг. В качестве антиагреганта при антифосфолипидном синдроме назначается в суточной дозе 200 мг. При длительном приеме возможно развитие *побочных эффектов:*

- со стороны глаз — нарушения аккомодации, отек роговицы, пигментация сетчатки, атрофия зрительного нерва, скотома;
- со стороны желудочно-кишечного тракта — анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, диарея;
- со стороны системы крови — апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения;
- со стороны центральной нервной системы — головная боль, головокружение, шум в ушах.

Перечисленные побочные эффекты, конечно, наблюдаются не у каждого больного. В целом, переносимость препарата удовлетворительная, но в ходе лечения, особенно длительного, важно контролировать состояние органа зрения.

Применение варфарина

Лечение варфарином является распространенным и эффективным методом профилактики и лечения тромбозов при антифосфолипидном синдроме.

Варфарин относится к группе антикоагулянтов непрямого действия — антагонистов витамина К.

Как известно, витамин К необходим для карбоксилирования остатков γ-карбокси-глютаминовой кислоты факторов свертывания II, VII, IX, X и антикоагулянтных протеинов С и S. В этом процессе витамин К участвует в форме гидрохинона, который образуется под воздействием витамин-К-редуктазы.

Варфарин (как и другие непрямые антикоагулянты) блокирует редуктазу витамина К, что делает невозможным образование гидрохинона. Вследствие таких нарушений не происходит дополнительное карбоксилирование глютаминовой кислоты и, в конечном итоге, нарушается синтез полноценных К-зависимых факторов свертывания: протромбина, факторов VII, IX, X, а также антикоагулянтных протеинов С и S.

Варфарин выпускается в таблетках по 2,5 мг и в виде препарата варфарекс по 1 мг, 3 мг, 5 мг.

Варфарин имеет следующие фармакокинетические параметры: время полужизни — 30–80 часов, время оптимальной гипокоагуляции — 3–5 суток, поддерживающая доза — от 2,5 до 10 мг.

Лечение варфарином должно проводиться под контролем показателя МНО (международного нормализованного отношения). Оптимальные уровни МНО, а следовательно, дозы варфарина зависят от клинической ситуации.

Согласно Т. М. Решетняк, Л. В. Кондратьевой (2008), Н. А. Мартусевич (2007), Е. Л. Насонову и Н. А. Мартусевич (2010), рекомендуется поддерживать МНО в следующих пределах:

- наличие высоких уровней антифосфолипидных антител, отсутствие клиники антифосфолипидного синдрома, но наличие факторов риска тромбоза сосудов — рекомендуется лечение варфарином с поддержанием МНО< 2,0 (оптимально 1,5) в сочетании с гидроксигидрохлорохином (200 мг/сут);
- перенесенный первый эпизод венозного тромбоза в отсутствие других факторов риска рецидивирования тромбоэмболических осложнений у больного с антифосфолипидным синдромом и наличием в крови антифосфолипидных антител — проводится терапия варфарином с поддержанием МНО в пределах 2,0–3,0 (в среднем 2,5). В случае перенесенного первого эпизода артериального тромбоза или при наличии в анамнезе указаний на повторные тромбозы рекомендуется поддерживать МНО> 3,0. К сожалению, авторы не указывают более конкретно, до какой величины повышать уровень МНО в этой ситуации; по мнению З. С. Баркагана и соавт. (2003) — до 3,5. Обычно при указании в анамнезе на повторные тромбозы проводят комбинированную терапию варфарином и ацетилсалициловой кислотой при уровне МНО= 3,0.

Методика лечения варфарином. При назначении варфарина необходимо оценить противопоказания к его приему, факторы, влияющие на возможные колебания антикоагулянтного эффекта варфарина. Необходимо выполнить общий анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов, коагулограмму, биохимический анализ крови с определением показателей функционального состояния печени и почек (прежде всего, билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины). Эти исследования необходимы для того, чтобы установить наличие противопоказаний к лечению варфарином. Целесообразно, если позволяют лабораторные условия, произвести скрининг на дефицит протеинов С и S.

Варфарин принимают 1 раз в день, обычно вечером после ужина. Контроль МНО проводится через 8–10 часов после приема, т. е. утром.

В течение первых двух дней назначается «насыщающая» доза — 5 мг в день, а затем подбирается оптимальная доза варфарина в зависимости от целевого уровня МНО.

Таблица 88.2. Алгоритм подбора дозы варфарина, обеспечивающей терапевтический диапазон МНО

1–2 день	2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина	
3-й день	Утром определить МНО	
	МНО< 1,5	Увеличить суточную дозу на таблетки Определить МНО через 1–2 дня
	МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки Определить МНО через 1–2 дня
	МНО 2,0–3,0	Оставить суточную дозу без изменений Определить МНО через 1–2 дня
	МНО 3,0–4,0	Уменьшить суточную дозу на 1/4 таблетки Определить МНО через 1–2 дня
	МНО> 4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на 1/2 таблетки Определить МНО через 1–2 дня
4–5 день	Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность определения МНО — 1 раз в 2 дня с использованием алгоритма 3-го дня	

Алгоритм подбора дозы варфарина, обеспечивающий терапевтический диапазон МНО, представлен в **табл. 88.2**.

Наиболее опасным осложнением лечения варфарином являются кровотечения. Особенно важно помнить об этом в первые месяцы, потому что во время подбора доз уровень коагуляции неустойчив. Опасность кровотечения возникает чаще всего при МНО> 3,0.

При лечении варфарином нужно учитывать факторы риска кровотечений. Эти факторы могут иметь место и у больного с антифосфолипидным синдромом. *Факторы риска кровотечений* на фоне лечения варфарином:

- пожилой возраст, особенно после 75 лет (увеличение на 32 % частоты любых кровотечений каждые 10 лет после 40);
- наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- неконтролируемая артериальная гипертензия (АДс> 180 мм рт. ст., АДд> 100 мм рт. ст.);
- почечная и печеночная недостаточность;
- злокачественные опухоли;
- алкоголизм;
- одновременный прием аспирина в дозе 300 мг и более, цитостатиков, нестероидных противовоспалительных препаратов;
- одновременное лечение гепарином.

Лечебная тактика при повышении МНО или развитии кровотечения представлена в **табл. 88.3**.

Геморрагические осложнения, возникающие при лечении варфарином, можно разделить на 3 группы: минимальные, малые, большие.

Минимальные кровотечения — микрогематурия, появление петехий или синяков под влиянием грубой одежды, мочалки, при гигиеническом мытье, под воздействием манжетки при измерении артериального давления.

Малые кровотечения — видимая на глаз гематурия (моча розовая или цвета «мясных помоев»), спонтанные носовые кровотечения, наличие синяков.

Большие кровотечения — желудочно-кишечные кровотечения, геморрагии в серозные полости (плевра, перикард, брюшная полость), ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния, гематурия, сопровождающаяся отхождением сгустков крови и почечными коликами.

После отмены варфарина его антикоагулянтное действие прекращается только через 5 дней. Поэтому, если надо быстро прекратить действие варфарина, следует не только его отменить, но и начать прием внутрь *фитоменадиона* (витамина K_1). Он выпускается в капсулах, содержащих в 1 капсуле 0,1 мл 10 % масляного раствора. Прием витамина K_1 (фитоменадиона) в дозе 1–5 мг позволяет снизить в течение суток МНО. К сожалению, эта форма витамина K_1 часто отсутствует, а имеющийся препарат викасол является синтетическим менадиона натрия бисульфатом (аналогом витамина K_3), который не может быстро устранить эффект варфарина, так как терапевтическое действие викасола разворачивается медленно, в отличие от фитоменадиона, лишь через 2–3 дня (иногда позже). Формы витамина К для внутривенного введения нет. Поэтому для быстрого купирования кровотечений вследствие применения варфарина наиболее целесообразно вводить *свежезамороженную плазму* (она содержит

https://t.me/medknigi

Таблица 88.3. Лечебная тактика при высоких значениях МНО или геморрагических осложнениях на фоне лечения варфарином (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2009)

Клиническая ситуация	**Необходимые действия**
МНО выше терапевтического, но ниже 5; нет значимого кровотечения	Снизить или пропустить дозу варфарина. Чаще определять МНО и возобновить прием варфарина в меньшей дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Если МНО незначительно выше верхней границы терапевтического диапазона, снижение дозы необязательно
МНО≥5, но ниже 9; нет значимого кровотечения	Пропустить один или два последовательных приема варфарина. Определять МНО ежедневно и возобновить прием варфарина в меньшей дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Можно также пропустить прием очередной дозы варфарина и назначить витамин K_1 (1–2,5 мг внутрь), особенно если повышен риск кровотечений
МНО≥9; нет значимого кровотечения	Отменить прием варфарина и назначить витамин K_1 в дозе 2,5–5 мг внутрь в расчете на существенное снижение МНО в ближайшие 24–48 ч Определять МНО как минимум ежедневно и при необходимости использовать дополнительные дозы витамина K_1. Возобновить прием варфарина в уменьшенной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона
Серьезное кровотечение при любом повышении МНО	Отменить прием варфарина и назначить витамин K_1 (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии), ввести свежезамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса (Протрокомплекс) или рекомбинантный фактор VIIa, в зависимости от неотложности ситуации. При необходимости введение витамина K_1 можно повторить через 12 ч
Угрожающее жизни кровотечение	Отменить прием варфарина и ввести свежезамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса (Протрокомплекс) или рекомбинантный фактор VIIa, дополненные витамином K_1 (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии). При необходимости повторить в зависимости от величины МНО

Примечания: 1) свежезамороженная плазма вводится в количестве 15 мл/кг; 2) внутривенное введение витамина K_1 должно производиться со скоростью не более 1 мг/мин вследствие угрозы развития анафилаксии.

все факторы свертывания крови) в дозе 15 мл/кг, *концентрат протромбинового комплекса* (протрокомплекс 600 или Фейба ТИМ 4 Иммуно, выпускается в виде лиофилизированного порошка для инъекций во флаконах по 500 и 1000 МЕ, является комбинацией факторов свертывания II, VII, IX и X) — вводится внутривенно медленно в дозе 50–100 МЕ/кг массы тела, рекомбинантный *фактор VIIa* (новосэвен) — внутривенно болюсно в течение 2–5 мин. в дозе 4,5 КЕД/кг или 90 мкг/кг (выпускается в виде порошка для инъекций во флаконах с содержанием во флаконе 1,2 мг — 60 КЕД, 2,4 мг — 120 КЕД, 4,8 мг — 240 КЕД).

Иногда на фоне лечения варфарином возникают кожные некрозы (преимущественно в первые недели терапии и чаще у женщин) на бедрах, передней брюшной стенке, в области молочных желез. Вначале появляются кожные экхимозы, которые быстро трансформируются в геморрагические пузыри. Причиной этого осложнения считается быстрое снижение первичного антикоагулянта С у лиц с дефицитом этого белка, мутацией Лейдена фактора V, высокие начальные дозы варфарина. Лечение кожных некрозов заключается в немедленной отмене варфарина, введении свежезамороженной плазмы внутривенно, *концентрата протеина С* (дротрекогин альфа или зигрис во флаконах по 5 и 20 мг лиофилизированного порошка для инъекций, вводят внутривенно капельно 24 мкг/кг/ч).

При лечении варфарином важно учитывать факторы, влияющие на антикоагулянтный эффект варфарина.

Факторы, снижающие антикоагулянтный эффект варфарина:

- повышенное поступление витамина К с вегетарианской пищей; витамин К содержится в следующих количествах в некоторых продуктах:
 - брокколи — 175 мкг/100 г
 - капуста — 125 мкг/100 г
 - салат — 129 мкг/100 г
 - кресс-салат — 200 мкг/100 г

https://t.me/medknigi

Таблица 88.4. Общие рекомендации по профилактике тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом (Е. Л. Насонов, 2004; Е. Л. Насонов, Н. А. Мартусевич, 2010; Н. А. Мартусевич, 2007)

Группы пациентов	Рекомендации
1. Без клинических признаков АФС, но с высоким уровнем аФЛ	
• без факторов риска	Низкие дозы аспирина (75–100 мг/сут) ± гидроксихлорохин (100–200 мг/сут)
• с факторами риска	Варфарин (МНО< 2, оптимум = 1,5) + гидроксихлорохин (200 мг/сут)
2. С клиническими признаками АФС, с наличием аФЛ	
• с венозными тромбозами	Варфарин (МНО> 2; < 3) ± гидроксихлорохин (100–200 мг/сут)
• с артериальными тромбозами	Варфарин (МНО> 3,0; = 3,5) + гидроксихлорохин ±аспирин в низких дозах в зависимости от риска рецидивирования тромбозов или кровотечений
3. С клиническими признаками АФС, с наличием аФЛ	
• с рецидивирующими тромбозами	Варфарин (МНО> 3,0) + низкие дозы ацетилсалициловой кислоты + гидроксихлорохин

- кочанный салат — 120 мкг/100 г
- шпинат — 415 мкг/100 г
- цветная капуста — 80 мкг/100 г
- зеленые томаты — 80 мкг/100 г
- фасоль — 45 мкг/100 г
- зеленый чай — 712 мкг/100 г.

Употребление этих продуктов в больших количествах может ослабить действие варфарина (суточная потребность в витамине K 0,03–1,5 мкг/кг);

- связывание варфарина в кишечнике (при одновременном приеме холестирамина);
- одновременный прием некоторых препаратов: антациды, антигистаминные, барбитураты, галоперидол, гризеофульвин, диклоксациллин, карбамазепин, коэнзим Q10, оральные контрацептивы, мепробамат, парацетамол, рифампицин, сукральфат, циклоспорин;
- хронический алкоголизм;
- гипотиреоз (в связи со снижением катаболизма факторов II, VII, IX, X, протеинов C и S, витамина K);
- генетическая резистентность к варфарину.

Факторы, усиливающие антикоагулянтный эффект варфарина:

- недостаточная абсорбция витамина K в кишечнике (синдром мальабсорбции, обструкция желчевыводящих путей);
- недостаточный синтез витамина K в кишечнике (при лечении антибиотиками);
- недостаточное поступление витамина K с пищей;
- снижение синтеза факторов свертывания в печени (болезни печени, острая алкогольная интоксикация);
- повышение катаболизма факторов II, VII, IX, X, протеинов C и S и витамина K (гипертиреоз);
- одновременный прием следующих препаратов: аллопуринол, амиодарон, анаболические стероиды, аспирин, ацетаминофен (парацетамол), гепарин, глибенкламид, глюкагон, дизопирамид, диазоксид, дисульфирам, изониазид, кетоконазол, кларитромицин, метронидазол, миконазол, налидиксовая кислота, омепразол, ранитидин, симвастатин, стрептокиназа, сульфаниламиды, тамоксифен, тиклопидин, тиреоидные гормоны, урокиназа, левамизол, фторурацил, хинидин, фторхинолоны, хлорамфеникол, цефокситин, циметидин, эритромицин, урегит, этанол.

При недостаточной эффективности монотерапии варфарином, особенно при имевших место рецидивирующих тромбозах, возможна сочетанная терапия варфарином и низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, разумеется, с учетом того, что гипокоагуляционный эффект варфарина может возрастать.

В **табл. 88.4** и на **рис. 88.1** представлены рекомендации по профилактике тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом.

Лечение острых и рецидивирующих тромбозов

Центральное место в лечении острых тромбозов при антифосфолипидном синдроме занимают гепарины: нефракционированный и низкомолекулярный.

Подробно о гепарине нефракционированном и низкомолекулярных гепаринах см. в главе «Лечение системных васкулитов» в разделе «Лечение гепарином».

Здесь лишь отметим, что нефракционированный гепарин в комбинации с антитромбином III

https://t.me/medknigi

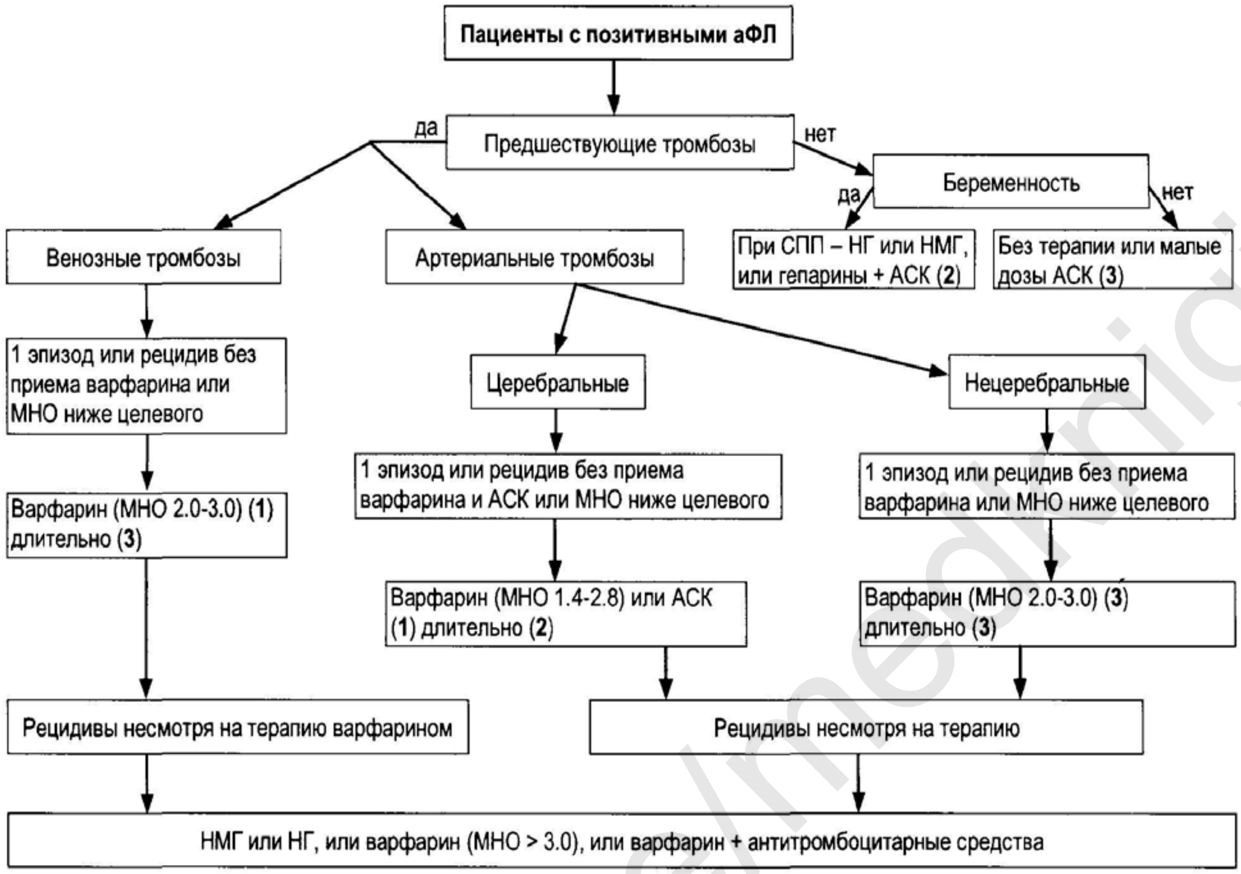


Рис. 88.1. Алгоритм антитромботической терапии больных с антифосфолипидным синдромом. Примечания: АСК – ацетилсалициловая кислота, аФЛ – антифосфолипидные антитела, МНО – международное нормализованное отношение, НГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярные гепарины, СПП – синдром потери плода

инактивирует тромбин (фактор свертывания IIa) и факторы свертывания IXa, Xa, XIa и XIIa, что в итоге препятствует превращению фибриногена в фибрин.

Низкомолекулярные гепарины блокируют преимущественно фактор Xa, имеющий значение на ранних стадиях тромбообразования. Таким образом, низкомолекулярные гепарины обеспечивают антитромботический эффект, практически не связываясь с тромбином. Низкомолекулярные гепарины более удобны для практического врача, потому что их можно применять подкожно (в связи с хорошей биодоступностью при подкожном введении) 1–2 раза в день (в связи с пролонгированным действием) в фиксированных дозах. Низкомолекулярные гепарины не вызывают тромбоцитопению и при лечении обычными рекомендуемыми дозами практически не требуют лабораторного контроля.

Е. Л. Насонов (2004) рекомендует применять **гепарин нефракционированный** при тромбозе у больного антифосфолипидным синдром следующим образом.

1. Определить базальный уровень АЧТВ, протромбиновое время, МНО, общий анализ крови.
2. Подтвердить отсутствие противопоказаний к гепаринотерапии.
3. Ввести внутривенно 5000 МЕ гепарина.
4. Решить вопрос о тактике гепаринотерапии — путем внутривенных инфузий или подкожных инъекций.

Режим внутривенных инфузий гепарина:

- Начать непрерывную внутривенную инфузию нефракционированного гепарина (с помощью инфузомата) — 18 ЕД/кг/час (в среднем 30 000 ЕД за сутки для пациента с массой тела 70 кг);
- определять АЧТВ каждые 6 часов в первые 24 часа, затем ежедневно;
- поддерживать АЧТВ на уровне величины в 1,5–2,0 раза выше исходной;
- продолжать инфузии в течение 5–7 дней.

Режим подкожного ведения гепарина начать с дозы 17 500 ЕД каждые 12 часов или 250 ЕД/кг каждые 12 часов с последующей коррекцией дозы с учетом АЧТВ.

Таблица 88.5. Классификационные (диагностические) критерии катастрофического антифосфолипидного синдрома (10-я Международная конференция по антифосфолипидному синдрому, Сицилия, 2002)

Диагностические критерии
1. Вовлечение трех и более органов, систем и/или тканей (желательно инструментальное подтверждение окклюзии сосудов); вовлечение почек определяется как повышение креатинина на 50 %, повышение АД> 180/100 мм рт. ст., протеинурия более 0,5 г/сут 2. Развитие полиорганных проявлений одновременно или в течение < 1 недели. 3. Морфологическое подтверждение окклюзии сосудов по крайней мере одного органа или ткани (может быть представлено наряду с наличием признаков васкулита) 4. Серологическое подтверждение наличия аФЛ (ВА или аКЛ). Если у больного ранее не диагностировался АФС, наличие аФЛ должно быть подтверждено в двух исследованиях с промежутком не менее 6 недель
Достоверный КАФС: наличие всех 4 признаков. **Вероятный КАФС:** • все 4 признака, однако вовлечены только 2 органа; • все 4 признака, за исключением серологического исследования (наличие аФЛ), проведенного 6 недель назад; • 1,2 и 4 признаки; • 1,3 и 4 признаки и развитие третьего случая тромбоза за период более недели, но менее месяца, несмотря на антикоагулянтную терапию

5. Каждый день определять количество тромбоцитов в связи с возможностью развития тромбоцитопении.
6. Если больной до этого не получал варфарин, его следует назначить в течение первых 24–48 часов от начала гепаринотерапии.
7. Продолжать лечение гепарином по крайней мере в течение 4–5 дней после назначения варфарина. При массивном илеофеморальном тромбозе или тромбоэмболии легочной артерии лечение гепарином проводится не менее 10 дней.
8. Прекратить введение гепарина при достижении МНО> 2 в течение 48 часов.

У пациентов с факторами риска рецидивирования тромбозов в течение длительного времени должна проводиться интенсивная профилактика с использованием низкомолекулярного гепарина.

Лечение низкомолекулярными гепаринами тромбоза глубоких вен в сочетании с тромбоэмболией легочной артерии или без нее:

- *клексан* (эноксапарин) подкожно из расчета 1,5 мг/кг 1 раз в сутки или 1 мг/кг 2 раза в сутки; у больных с осложненными тромбоэмболическими нарушениями рекомендуется применять клексан в дозе 1 мг/кг 2 раза в день. Длительность лечения около 10 дней. Желательно сразу же начать терапию варфарином, при этом лечение клексаном продолжать до достижения достаточного антикоагулянтного эффекта (МНО= 2–3,0);
- *фрагмин* (далтепарин) — вводится подкожно 200 МЕ/кг 2 раза в день, высшая разовая доза не должна превышать 18 000 МЕ. При этом можно сразу начинать терапию варфарином, и такую комбинированную терапию следует продолжать до достижения оптимального антикоагулянтного эффекта (МНО= 2,0–3,0). В целом, длительность лечения фрагмином около 10 дней;
- *фраксипарин* (надропарин) — вводится подкожно в дозе 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела 2 раза в сутки. Терапию варфарином можно начать с первого-второго дня лечения и такую комбинированную терапию продолжать до достижения оптимального эффекта (МНО= 2,0–3,0). В целом, длительность лечения фраксипарином около 10 дней.

В последующем по окончании лечения нефракционированным или низкомолекулярным гепарином должно проводиться длительное лечение варфарином, а при наличии высокого риска рецидивирования тромбозов — даже в сочетании с малыми дозами ацетилсалициловой кислоты.

Лечение катастрофического антифосфолипидного синдрома

Катастрофический антифосфолипидный синдром — наиболее тяжелая форма антифосфолипидного синдрома, развивающаяся в сжатые сроки (обычно в течение недели) и проявляющаяся множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра антифосфолипидных антител в крови.

Катастрофический антифосфолипидный синдром развивается менее чем у 1 % всех пациентов с антифосфолипидным синдромом, описан в

https://t.me/medknigi

Таблица 88.6. Подходы к лечению катастрофического антифосфолипидного синдрома (Erkan D. и соавт., 2003)

Мероприятия первой линии	Мероприятия второй линии	Мероприятия третьей линии	Экспериментальные методы
Антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин, варфарин) Глюкокортикостероиды	Введение иммуноглобулина внутривенно Плазмаферез ± переливание свежезамороженной плазмы	Фибринолитики Циклофосфамид Простациклин Анкрод Дефибротид Сулодексид Дротрекогин	Антицитокиновые препараты Новые антикоагулянты и антиагреганты

1992 г. Ашерсоном и получил его имя. Летальность при катастрофическом антифосфолипидном синдроме достигает 50 %.

В 55 % случаев он развивается на фоне первичного антифосфолипидного синдрома, у 30% — вторично на фоне системной красной волчанки, у 3% — на фоне других заболеваний соединительной ткани.

При катастрофическом антифосфолипидном синдроме, в отличие от обычного антифосфолипидного синдрома, наблюдается окклюзия сосудов мелкого калибра (хотя, конечно, могут вовлекаться и крупные сосуды), реже — тромбозы глубоких вен. Для катастрофического антифосфолипидного синдрома наиболее характерны тромбозы почечных, легочных, церебральных и гастроинтестинальных сосудов. Часто встречаются также тромбозы надпочечниковые, селезеночные, тестикулярные, яичниковые, кожные, тромбозы поджелудочной железы, предстательной железы, костного мозга.

Основные **клинические проявления катастрофического антифосфолипидного синдрома** следующие (А. Д. Макацария и соавт., 2006):

- *тромбозы периферических артерий и вен:* глубокие вены конечностей, аорта, сосуды другой локализации;
- *головной мозг:* инсульт, транзиторные ишемические атаки, судороги, энцефалопатия, тромбоз вен, микротромбоз, кома;
- *сердце:* поражение клапанов, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, эндокардит, вегетации на клапанах, внутрисердечный тромбоз;
- *желудочно-кишечный тракт:* тромбоз сосудов печени, синдром Бадда-Киари, тромбоз сосудов селезенки, поджелудочной железы, желчного пузыря, мезентериальных сосудов, нижней полой вены, воротной вены;
- *легкие:* острый респираторный дистресс-синдром, легочная эмболия, альвеолярные кровоизлияния, отек легких, микротромбоз, легочная гипертензия;
- *кожа:* сетчатое ливедо, язвы, пурпура, гангрена пальцев рук и ног, поверхностный некроз, множественные геморрагии в ногтевом ложе;
- *почки:* почечная недостаточность, нефротический синдром;
- *надпочечники:* надпочечниковая недостаточность;
- *другие проявления:* тромбоз артерий и вен сетчатки, некроз костного мозга, тромбоз сосудов щитовидной железы, сосудов яичек, яичников.

Классификационные (диагностические) критерии катастрофического антифосфолипидного синдрома были разработаны на 10 Международном Конгрессе по антифосфолипидному синдрому в Таормине (Сицилия, 2002) и представлены в **табл. 88.5**.

Лечебные мероприятия при катастрофическом антифосфолипидном синдроме разделены на 4 группы: мероприятия первой линии, мероприятия второй линии, мероприятия третьей линии и применение экспериментальных препаратов (**табл. 88.6**).

Лечение антифосфолипидного катастрофически протекающего синдрома необходимо начинать в отделении интенсивной терапии и реанимации с мероприятий первой линии (антикоагулянтов и глюкокортикостероидов). При отсутствии клинического эффекта или при прогрессировании тромбозов несмотря на проводимые лечебные мероприятия первой линии, назначаются лечебные мероприятия второго ряда.

При безуспешности проведенного лечения и тем более при прогрессирующем ухудшении состояния больного ставится вопрос о применении мероприятий третьей линии и экспериментальной терапии, однако, к сожалению, о мероприятиях последних двух групп нет единого мнения. Кроме того, не все названные препараты есть в распоряжении врача.

Таблица 88.7. Коррекция дозы гепарина при внутривенном введении (В. Ю. Мартов, А. Н. Окороков, «Лекарственные средства в практике врача», 2010)

АЧТВ, с	Коэффициент АЧТВ	Коррекция дозы гепарина
Менее 45	Менее 1,2	Вводят дополнительно 5000 ЕД внутривенно струйно, затем увеличивают скорость инфузии на 250 ЕД/ч (4 ЕД/кг/ч)
45–54	1,2–1,4	Увеливают скорость инфузии на 150 ЕД/ч (2 ЕД/кг/ч)
55–85	1,5–2,5	Без изменений
86–110	2,6–3	Прекращают инфузию на 1 час, затем продолжают со скоростью, на 150 ЕД/ч меньше предыдущей
Более 110	Выше 3	Прекращают инфузию на 1 час, затем продолжают со скоростью, на 250 ЕД/ч меньше предыдущей

Мероприятия первого ряда для лечения катастрофического антифосфолипидного синдрома

Антикоагулянты

В лечении катастрофического антифосфолипидного синдрома антикоагулянты должны применяться прежде всего парентерально, т. е. речь идет о лечении в первую очередь гепарином (нефракционированным или низкомолекулярным) с последующим присоединением варфарина. Важно отметить, что Е. Л. Насонов в работе «Профилактика и лечение антифосфолипидного синдрома: современные рекомендации и перспективы» (2004) в алгоритме по лечению катастрофического антифосфолипидного синдрома подчеркивает необходимость внутривенного введения гепарина.

При катастрофическом антифосфолипидном синдроме немедленно начинается непрерывная внутривенная инфузия нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ. Инфузии продолжаются в течение 5–7 дней. Можно рекомендовать методику введения гепарина, общепринятую для лечения острых тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

Вводят внутривенно вначале нагрузочную дозу гепарина, которая для пациента массой 70 кг составляет от 5000 до 10 000 ЕД, далее с помощью инфузомата налаживают постоянную внутривенную инфузию со скоростью 15–25 ЕД/кг/час (обычно 1000 ЕД/час). Скорость инфузии регулируется в зависимости от величины АЧТВ (**табл. 88.7**).

Контроль лечения гепарином осуществляют с помощью АЧТВ — активированного частичного тромбопластинового времени. Из-за различий в определении АЧТВ различными лабораториями можно использовать коэффициент АЧТВ: отношение полученного АЧТВ к исходному.

Принято считать, что в ходе лечения гепарином необходимо увеличить АЧТВ по сравнению с исходным в 1,5–2 раза. Контроль АЧТВ проводят через каждые 6 часов после каждого изменения дозы гепарина. При стабильной дозе гепарина и терапевтических показателях АЧТВ два изменения подряд (коэффициент 1,5–2,5) дальнейший контроль осуществляют каждые 24 часа. При лечении гепарином более 5 суток необходим также контроль количества тромбоцитов в периферической крови (количество тромбоцитов считают до начала лечения гепарином, через 7 и 10 суток лечения), так как гепарин вызывает аутоиммунную тромбоцитопению.

В течение первых 24–48 часов от начала гепаринотерапии могут назначаться непрямые антикоагулянты — варфарин.

Возможно применение низкомолекулярных гепаринов (методики описаны выше в разделе «Лечение острых и рецидивирующих тромбозов»).

А. Д. Макацария и соавт. (2006) указывают, что предпочтительны именно низкомолекулярные гепарины в силу следующих особенностей:

- в меньшей степени нуждаются в кофакторе АТ III (в условиях антифосфолипидного катастрофического синдрома угнетаются естественные антикоагулянтные факторы, в том числе АТ III — антитромбин III);
- уменьшается вероятность развития тромбоцитопении;
- высвобождают ингибитор тканевого пути свертывания;
- ингибируют адгезию лейкоцитов и продукцию провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли-α.

https://t.me/medknigi

Глюкокортикостероидные препараты

Глюкокортикостероидные препараты при обычных формах антифосфолипидного синдрома не применяются, тем более что они способны повышать свертывающую активность крови. В настоящее время глюкокортикостероидные препараты применяются при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и при антифосфолипидном синдроме, протекающем на фоне системной красной волчанки или другого аутоиммунного заболевания (с целью подавления активности иммунного воспалительного синдрома).

Применение глюкокортикостероидов при катастрофическом антифосфолипидном синдроме производится с целью подавить системный воспалительный синдром, способствующий поддержанию гиперкоагуляционного потенциала крови. Следует напомнить, что синдром системного воспалительного ответа характеризуется диффузным воспалением эндотелия сосудов вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-1.

Глюкокортикостероиды подавляют продукцию провоспалительных цитокинов, воспалительный процесс в эндотелии и клинические проявления катастрофического антифосфолипидного синдрома (острый респираторный дистресс-синдром, острую надпочечниковую недостаточность и др.), уменьшают тромбоцитопению.

Глюкокортикостероиды при катастрофическом антифосфолипидном синдроме назначаются в виде *пульс-терапии метилпреднизолоном* (1000 мг метилпреднизолона вводится внутривенно капельно в 300–400 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 35–45 мин. 1 раз в день на протяжении 3–5 дней) с последующим назначением преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг/сут.

Е. Л. Насонов (2004) подчеркивает, что сами по себе глюкокортикостероиды не влияют на риск развития повторных тромбозов.

Мероприятия второго ряда для лечения катастрофического антифосфолипидного синдрома

Применение иммуноглобулина внутривенно при катастрофическом антифосфолипидном синдроме обусловлено тем, что он:

- блокирует связывание антител, в том числе антифосфолипидных, с рецепторами макрофагов;
- увеличивает количество и активность Т-лимфоцитов-супрессоров, что подавляет аутоиммунные воспалительные реакции и образование антифосфолипидных антител;
- уменьшает активацию комплемента;
- способствует уменьшению синтеза провоспалительных цитокинов;
- уменьшает выраженность аутоиммунной тромбоцитопении и повышает количество в крови тромбоцитов.

Е. Л. Насонов (2004) рекомендует применять внутривенный иммуноглобулин в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 4–6 дней. Однако следует помнить о возможности ухудшения функции почек, особенно у пожилых больных, получающих нефротоксические препараты.

Плазмаферез. Как пишет Е. Л. Насонов, катастрофический антифосфолипидный синдром — единственное показание для плазмафереза при этом заболевании. Механизм положительного терапевтического эффекта плазмафереза обусловлен удалением антифосфолипидных антител, провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-1, интерлейкина-6, компонентов комплемента и других медиаторов воспаления. Все это заметно приводит к ингибированию прогрессирования воспалительного процесса и процессов гиперкоагуляции и, следовательно, уменьшает повреждение органов и тканей. Плазмаферез является наиболее эффективным методом терапии микроангиопатической гемолитической анемии, которая может развиваться при катастрофическом антифосфолипидном синдроме. Важно также и то, что свежезамороженная плазма, которой замещается удаленная плазма, содержит первичные антикоагулянты антитромбин III, протеины C и S, количество которых при катастрофическом антифосфолипидном синдроме в крови резко снижается.

Рекомендуется проводить сеансы плазмафереза ежедневно в течение 3–5 дней с удалением 2 л плазмы и соответствующей ее заменой свежезамороженной плазмой. Плазмаферез сочетается с остальными видами терапии катастрофического антифосфолипидного синдрома: пульс-терапией метилпреднизолоном, внутривенным иммуноглобулином, применением циклофосфамида.

Мероприятия третьего ряда для лечения катастрофического антифосфолипидного синдрома

Циклофосфамид. Согласно алгоритму ведения больных с катастрофическим антифосфолипидным синдромом (Сицилия, 2002), циклофосфамид должен назначаться при системной красной

волчанке при отсутствии клинического улучшения от вышеприведенных методов лечения катастрофического антифосфолипидного синдрома. Циклофосфамид полезно также применять для предотвращения «ребаунд»-феномена (феномена рикошета) продукции аутоантител аутоагрессивными лимфоцитами после проведения сеансов плазмафереза.

Циклофосфамид применяется внутривенно капельно однократно в виде пульс-терапии в дозе 0,5–1,0 г/м^2 или внутрь в дозе 1–2 мг/кг/сут в течение 7–10 дней с последующим уменьшением дозы в течение 2–3 месяцев по 25–50 мг в месяц. Длительность применения циклофосфамида при системной красной волчанке определяется активностью самого заболевания. Следует помнить о возможных побочных эффектах циклофосфамида (они изложены в главе «Лечение системных васкулитов»).

Фибринолитические (тромболитические) препараты широкого применения при лечении катастрофического антифосфолипидного синдрома не получили в связи с большой опасностью кровотечений. В алгоритме ведения больных катастрофическим антифосфолипидным синдромом (Сицилия, 2002) применение фибринолитиков допускается при отсутствии эффекта от всех перечисленных выше мероприятий, однако общепринятых рекомендаций по этому поводу нет, в литературе встречаются лишь единичные публикации по этому поводу.

Однако при развитии таких грозных осложнений катастрофического антифосфолипидного синдрома, как тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, необходимо проводить тромболитическую терапию в соответствии с существующими национальными рекомендациями по ведению этих больных. В частности, лечение больных тромбоэмболией легочной артерии изложено в 1 томе нашего «Руководства по лечению внутренних болезней» (Медицинская литература, 2008).

Простациклин — простагландин, вырабатываемый эндотелием сосудов и обладающий способностью расширять сосуды и ингибировать агрегацию тромбоцитов. Имеются отдельные публикации о возможности его применения внутривенно капельно в дозе 5 мг/кг/мин в течение 7 дней. В нашей стране этого препарата нет. Кроме того, установлено, что на фоне лечения простациклином нередко возникают «рикошетные» тромбозы.

Анкрод — очищенная фракция яда змеи Malayan pit. Установлена способность препарата вызывать растворение фибрина, повышать активность простациклина и восполнять дефицит активатора плазминогена. Эти свойства препарата способствуют лизису тромбов. В нашей стране анкрод отсутствует. Большого опыта применения этого препарата за рубежом нет.

Дефибротид — щелочная соль односпиральной молекулы ДНК, агонист аденозиновых рецепторов А1 и А2, обладает следующими механизмами действия:

- увеличивает синтез вазодилатирующих простагландинов;
- увеличивает синтез простациклина и снижает агрегацию тромбоцитов;
- снижает синтез лейкотриенов, вследствие чего снижается активность воспаления эндотелия и его протромботическая активность;
- уменьшает экспрессию эндотелина-1, который обладает мощным сосудосуживающим эффектом и повышает агрегацию тромбоцитов;
- увеличивает синтез ингибитора активатора плазминогена-1 и эндогенного тканевого активатора плазминогена;
- подавляет системный воспалительный ответ путем ингибирования продукции провоспалительных цитокинов.

Дефибротид вводится внутривенно капельно в дозе 275 мг/кг/сут в течение 3 недель или в удвоенной дозе принимается внутрь. Препарат эффективен и перспективен. В зарубежной литературе имеются лишь отдельные сообщения об эффективном его применении при катастрофическом антифосфолипидном синдроме (Burcoglu-O'Ral и соавт., 2002). В нашей стране этого препарата нет.

Сулодексид — смесь гликозаминогликанов, экстрагированных из слизистой оболочки тонкой кишки свиней, содержит 80 % гепариноида — быстро движущейся фракции гепарина. Подавляет активность факторов свертывания и адгезивную способность тромбоцитов, снижает содержание в крови фибриногена, повышает — тканевого активатора плазминогена. Кроме того, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и восстанавливает структуру и функцию эндотелия, обладает гиполипидемическим эффектом.

Сулодексид выпускается в виде препарата *Вессел дуэ Ф* в капсулах по 250 ЛЕ (липосомических единиц) и в ампулах по 2 мл для внутримышечного введения (600 ЛЕ в ампуле).

Вессел применяется для лечения облитерирующих поражений сосудов с риском тромбоза, для вторичной профилактики инфаркта миокарда. Описана возможность его применения для лечения антифосфолипидного синдрома (вместе с аспирином), но окончательно методика лечения катастрофического антифосфолипидного син-

https://t.me/medknigi

дрома не разработана. Мы полагаем, что можно применить вессел в комплексной терапии внутримышечно по 600 ЛЕ 1 раз в день в течение 15–20 дней, затем возможен прием внутрь по 250 ЛЕ 2 раза в день в течение 30–40 дней. Переносимость препарата хорошая. Иногда наблюдаются тошнота, боли в эпигастрии, кожная сыпь.

Дротрекогин альфа — рекомбинантный активированный протеин С, оказывает антитромботическое действие путем ингибирования факторов свертывания крови Va и VIIIa. Кроме того, оказывает непрямое профибринолитическое и противовоспалительное действие (последнее обусловлено подавлением синтеза фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-6, подавлением адгезии лейкоцитов к селектинам и ограничением тромбин-индуцированной воспалительной реакции в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла).

Выпускается в виде препарата *Зигрис* — во флаконах, содержащих по 5 и 20 мг лиофилизированного порошка для инъекций. В контролируемых исследованиях показал высокую клиническую эффективность при тяжелом сепсисе. Вводят внутривенно капельно с помощью инфузомата со скоростью 24 мг/кг/ч, продолжительность инфузии — 96 часов.

А. Д. Макацария и соавт. (2006) указывают, что в связи с ключевой ролью системного воспалительного ответа в патогенезе катастрофического антифосфолипидного синдрома применение этого препарата при данной патологии оправдано и обосновано.

Концентрат антитромбина III — гликопротеин с молекулярной массой 58 000 Дальтон, получаемый из человеческой плазмы, инактивирует тромбин, угнетает активность факторов свертывания IXa, Xa, XIa, XIIa и плазмина. Кроме того, оказывает противовоспалительное действие и уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Концентрат антитромбина III выпускается в виде препарата *Тромбейт* в форме лиофилизированного порошка для инъекций в ампулах, содержащих 500 МЕ и 1000 МЕ.

Препарат применяется для лечения ДВС-синдрома, который всегда имеет место при катастрофическом антифосфолипидном синдроме. А. Д. Макацария и соавт. (2006) пишут о высокой эффективности антитромбина III при катастрофическом антифосфолипидном синдроме.

Тромбейт вводится внутривенно капельно со скоростью 50 МЕ/мин, обычно начальная лечебная доза составляет 1000–2000 МЕ, затем через сутки переходят к введению профилактической дозы 1000–1500 МЕ/сут.

Экспериментальные методы и новые антикоагулянты в лечении катастрофического антифосфолипидного синдрома

В связи с существенным повышением уровня фактора некроза опухоли-α и его огромной ролью в развитии катастрофического антифосфолипидного синдрома логично ожидать, что в его лечении могут применяться антагонисты фактора некроза опухоли-α. Однако в настоящее время этот вопрос окончательно не изучен.

Не исключено, что в будущем для лечения катастрофического антифосфолипидного синдрома будут применяться анти-В-клеточные препараты. В настоящее время установлено, что В-лимфоциты играют важную роль в продукции антифосфолипидных антител и развитии иммунопатологических процессов, лежащих в основе системной красной волчанки (Lipsky P. E., 2001; Edwards и соавт., 2006).

Единственным анти-В-клеточным препаратом пока является *ритуксимаб* — химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов. Ритуксимаб (мабтера) применяется для лечения неходжкинских лимфом и других лимфом, резистентных к стандартной терапии, а также для лечения аутоиммунных заболеваний.

Erre G. и соавт. (2008), Rubenstein и соавт. (2006) с успехом применили ритуксимаб для лечения наиболее тяжелого антифосфолипидного синдрома, резистентного к стандартной терапии, внутривенному иммуноглобулину, плазмаферезу.

Однако общепринятых рекомендаций по применению ритуксимаба в лечении антифосфолипидного синдрома, в том числе катастрофического, нет. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с позиций доказательной медицины.

Е. Л. Насонов (2004) сообщает о том, что за рубежом изучают возможности применения для лечения антифосфолипидного синдрома препарата с условным названием LJP1082. Он представляет собой рекомбинантную тетравалентную молекулу, состоящую из 4 копий домена-1 β_2-гликопротеина-I человека (соединены полиэтиленгликольными мостиками). LJP1082 обладает способностью связываться с β_2-гликопротеином-1-специфическими В-лимфоцитами и индуцировать апоптоз В-лимфоцитов, синтезирующих антитела к β_2-гликопротеину-I. Окончательного мнения по применению этого препарата в лечении антифосфолипидного синдрома, в том числе катастрофического, пока еще нет.

Таблица 88.8. Влияние препаратов, применяемых для лечения антифосфолипидного синдрома, на плод и организм беременной женщины (Е. Л. Насонов, 2003)

Препарат	Влияние на организм матери	Влияние на плод	Возможность применения в периоде грудного вскармливания
Аспирин в низких дозах	Относительно безопасен	Безопасен	Безопасен
Варфарин	Опасен: кровотечения, аллергические реакции, спонтанный аборт	Опасен, тератогенность, кровотечение	Безопасен
Гепарин	Относительно безопасен: остеопороз, тромбоцитопения	Безопасен	Безопасен
Низкомолекулярный гепарин	Относительно безопасен	Безопасен	Безопасен
Глюкокортикоиды	Опасны: инфекции, сахарный диабет, остеопороз	Безопасны	Безопасны
Цитостатики	Опасны: инфекции	Опасны, тератогенность	Опасны

Примечание: Использование варфарина и других непрямых антикоагулянтов противопоказано, особенно в ранних сроках беременности, так как возможно развитие варфариновой эмбриопатии, которая характеризуется нарушением роста эпифизов, гипоплазией носовой перегородки, неврологическими нарушениями.

В настоящее время обсуждаются перспективы применения в лечении антифосфолипидного синдрома, в том числе катастрофического, новых антикоагулянтов фондапаринукса, арготробана, ксимелагатрана.

Фондапаринукс — синтетический сульфатированный пентасахарид, высокоселективный ингибитор активированного X фактора свертывания крови. Применяется для профилактики и лечения тромбозов вен, тромбоэмболических осложнений острого коронарного синдрома без подъема и с подъемом интервала ST. Применяется в виде препарата арикстра подкожно по 2,5 мг 1 раз в день. В отличие от гепарина, практически не вызывает тромбоцитопении.

Арготробан — мощный синтетический прямой ингибитор тромбина, рекомендуется в случаях необходимости проведения антикоагулянтной терапии при невозможности использования гепарина в связи с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.

Ксимелагатран — новый антитромботический препарат, прямой ингибитор тромбина с быстрым началом действия.

Рекомендации по применению фондапаринукса, арготробана, ксимелагатрана для лечения антифосфолипидного синдрома пока отсутствуют. Требуется дальнейшее изучение этих препаратов для решения вопроса о целесообразности их применения при антифосфолипидном синдроме.

Коррекция системного воспалительного ответа и мультиорганной недостаточности

Мультиорганная недостаточность как проявление ДВС-синдрома (он практически всегда имеет место в этой ситуации) при катастрофическом антифосфолипидном синдроме развивается практически у всех больных в той или иной степени и требует выполнения следующих мероприятий:

- *острая почечная недостаточность* — проведение гемодиализа;
- *острый респираторный дистресс-синдром* с длительной тяжелой дыхательной недостаточностью — ИВЛ;
- *нестабильная гемодинамика* — инотропная поддержка (допмин);
- *тяжелая артериальная гипертензия* (обычно при тромбозе почечных вен или при тромботической микроангиопатии) — гипотензивная терапия;
- *острая надпочечниковая недостаточность* (инфаркт надпочечников) — глюкокортикоидная терапия.

Ведение беременных женщин с антифосфолипидным синдромом

Антифосфолипидный синдром является важнейшей причиной невынашивания плода. Основны-

https://t.me/medknigi

ми *механизмами акушерской патологии* при антифосфолипидном синдроме являются:

- тромбозы сосудов плаценты и инфаркт плаценты, что обусловлено снижением под влиянием антифосфолипидных антител анексина V на поверхности ворсинок плаценты, увеличением синтеза тромбоксана;
- подавление антифосфолипидными антителами пролиферации и дифференцировки трофобластов и стромальной децидуализации;
- ингибирование антифосфолипидными антителами синтеза хорионического гонадотропина;
- активация под влиянием антифосфолипидных антител системы комплемента, что способствует в последующем активации нейтрофилов, моноцитов, тромбоцитов, высвобождению медиаторов воспаления, развитию реакций воспалительного каскада в плаценте, ее повреждению и развитию в ней тромбозов;
- выраженная экспрессия мощного провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли-α в плаценте.

Проводя профилактику тромбозов и лечение антифосфолипидного синдрома у беременных женщин, следует учитывать влияние рекомендуемых препаратов на плод и организм женщины (**табл. 88.8**).

Е. Л. Насонов (2004) пишет, что «стандартом профилактики спонтанных абортов и гибели плода (а также венозных и артериальных тромбозов в послеродовом периоде) при антифосфолипидном синдроме является применение низких доз ацетилсалициловой кислоты (81 мг/сут) в сочетании с нефракционированным гепарином или низкомолекулярным гепарином в течение всего периода беременности и по крайней мере в течение 6 месяцев после родов».

Необходимо еще раз подчеркнуть, что низкомолекулярным гепаринам отдается предпочтение по сравнению с нефракционированным гепарином в связи с отсутствием геморрагических осложнений, тромбоцитопений, остеопороза, простотой дозирования и возможностью применения всего лишь 1 (редко 2) раз в сутки.

Тактика ведения беременных женщин с антифосфолипидным синдромом в разных клинических группах

1. Пациентки только с антифосфолипидными антителами (без предшествующей беременности, с одним эпизодом необъяснимого спонтанного аборта до 10 недель гестации без тромбозов в анамнезе):
 - применение малых доз ацетилсалициловой кислоты (75—80—100 мг) в течение всего срока беременности и в течение 6 недель после родоразрешения;
 - низкомолекулярный гепарин: эноксапарин 1 мг/кг или дальтепарин 50 ЕД/кг 1 раз в сутки подкожно при наличии у беременных антикардиолипиновых антител в высоком титре (более 65 ЕД GPL).

 Риск развития тромботических осложнений сохраняется высоким во время беременности и в послеродовом периоде (в течение 6 мес. после родов). В связи с этим, если родоразрешение происходило естественным путем, в послеродовом периоде целесообразно снова проводить лечение низкомолекулярным гепарином. Если проводится кесарево сечение, введение низкомолекулярных гепаринов отменяется за 2—3 дня до предстоящей операции и возобновляется в послеродовом периоде с дальнейшим переходом на лечение варфарином.
2. Пациентки с антифосфолипидным синдромом без неплацентарных тромбозов в анамнезе и женщины с антифосфолипидными антителами и двумя и более необъяснимыми спонтанными абортами (до 10 недель гестации) в анамнезе:
 - ацетилсалициловая кислота в малых дозах (75—81 мг/сут) с момента зачатия до родоразрешения в сочетании с нефракционированным гепарином — 10 000 ЕД каждые 12 часов с момента документированной беременности (обычно через 7 недель после гестации) до момента родов. Возобновить лечение следует гепарином или варфарином через 12 часов после родов и проводить в течение 6 недель.

 Вместо нефракционированного гепарина можно применять низкомолекулярные гепарины — эноксапарин натрия 1 мг/кг или далтепарин 50 ЕД/кг 1 раз в сутки. В дальнейшем следует титровать дозы в каждом триместре. При риске преждевременных родов необходимо заменить низкомолекулярный гепарин на нефракционированный.
3. Пациентки с антифосфолипидным синдромом и неплацентарными тромбозами в анамнезе (получавшие варфарин до беременности):
 - необходимо как можно раньше (до 6-й недели беременности) отменить варфарин;
 - назначать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (дозы указаны выше) в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты.

Следует отметить, что все пациентки, получающие лечение нефракционированным гепарином, должны с целью профилактики остеопороза регулярно принимать кальций (1500 мг в сутки) и витамин D (800 МЕ в сутки).

4. При неэффективности стандартной терапии в период следующей беременности рекомендуется применение иммуноглобулина внутривенно 0,4 г/кг в течение 5 суток каждый месяц беременности.

Рекомендации по динамическому наблюдению во время беременности

В начале беременности рекомендуется:

- эхокардиография для исключения образования вегетаций на клапанах или других поражений клапанного аппарата;
- общий анализ мочи, определение суточной протеинурии;
- определение клиренса креатинина;
- биохимический анализ крови (содержание в крови общего белка, белковых фракций, билирубина, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз, содержание железа).

В процессе беременности:

- общий анализ крови с определением тромбоцитов каждую неделю в течение первых 3-х недель от начала лечения гепарином, затем 1 раз в месяц;
- обучение самостоятельному выявлению признаков тромбоза;
- измерение веса, артериального давления, белка в моче (для ранней диагностики преэклампсии и HELLP-синдрома);
- ультразвуковое исследование плода (каждые 4–6 недель, начиная с 18–20 недели беременности) для оценки роста плода;
- число сердечных сокращений плода, начиная с 32–34-й недели гестации.

Лечение тромбоцитопении при антифосфолипидном синдроме

Обычно при падении числа тромбоцитов до величины 50 000/мкл специальных лечебных мероприятий не проводят. При падении количества тромбоцитов до величины ниже 50 000/мкл окончательно и детально терапевтическая тактика не разработана. Рекомендуются следующие мероприятия:

- применение глюкокортикостероидных препаратов в высоких дозах — 1–1,5 мг/кг/сут;
- внутривенное введение иммуноглобулина;
- при абсолютной неэффективности указанных мероприятий и прогрессировании тромбоцитопении ставится вопрос о спленэктомии, после которой количество тромбоцитов стойко нормализуется.

Периоперационное ведение больных с антифосфолипидным синдромом

Общепринятых рекомендаций по ведению больных с антифосфолипидным синдромом в до- и послеоперационном периоде нет.

Риск развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных с антифосфолипидным синдромом возрастает в пред- и послеоперационном периодах в связи с:

- отменой варфарина перед операцией;
- повреждением стенок сосудов во время операции, особенно при операциях на сосудах;
- развитием катастрофического антифосфолипидного синдрома (иногда его развитие провоцирует сама операция).

Однако в ряде случаев возможно *развитие тяжелых кровотечений* во время операции или после нее в связи с:

- неадекватной гипокоагуляционной терапией;
- тромбоцитопенией;
- синтезом антител к протромбину в высоких титрах;
- повреждением сосудов в ходе операции, особенно обширной и длительной.

В предоперационном периоде при предстоящей ургентной операции необходимо срочно сделать анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, определить АЧТВ, МНО. Перед началом ургентной операции необходимо перелить свежезамороженную плазму (она содержит все факторы свертывания, а также витамин К, дефицит которого наблюдается при лечении варфарином).

Во время операции необходимо попытаться свести к минимуму манипуляции на сосудах. Стараться после операции (конечно, при отсутствии кровотечений) возобновить антикоагулянтную терапию низкомолекулярным или нефракционированным гепарином.

Е. Л. Насонов (2004) приводит **рекомендации по антитромботической терапии** для предотвращения венозного тромбоза у больных в группе высокого риска (к такой группе относятся больные с антифосфолипидным синдромом) при общехирургических операциях:

- *нефракционированный гепарин* по 5000 ЕД каждые 8–12 часов, начать за 1–2 часа до операции или
- *низкомолекулярный гепарин* — эноксапарин 30 мг через 12 часов, начать после завершения опе-

https://t.me/medknigi

рации, или 40 мг через 24 часа, начать за 1–2 часа до операции.

Прогноз при антифосфолипидном синдроме

Прогноз при антифосфолипидном синдроме остается серьезным и зависит, в первую очередь, от риска тромбозов сосудов в целом и от риска и частоты их рецидивирования.

В Российском национальном руководстве «Ревматология» (2008) указывается, что в общей популяции пациентов с системной красной волчанкой частота тромбозов колеблется от 7 до 12 %, а частота летальных исходов, связанных с тромбозом, достигает 27 %.

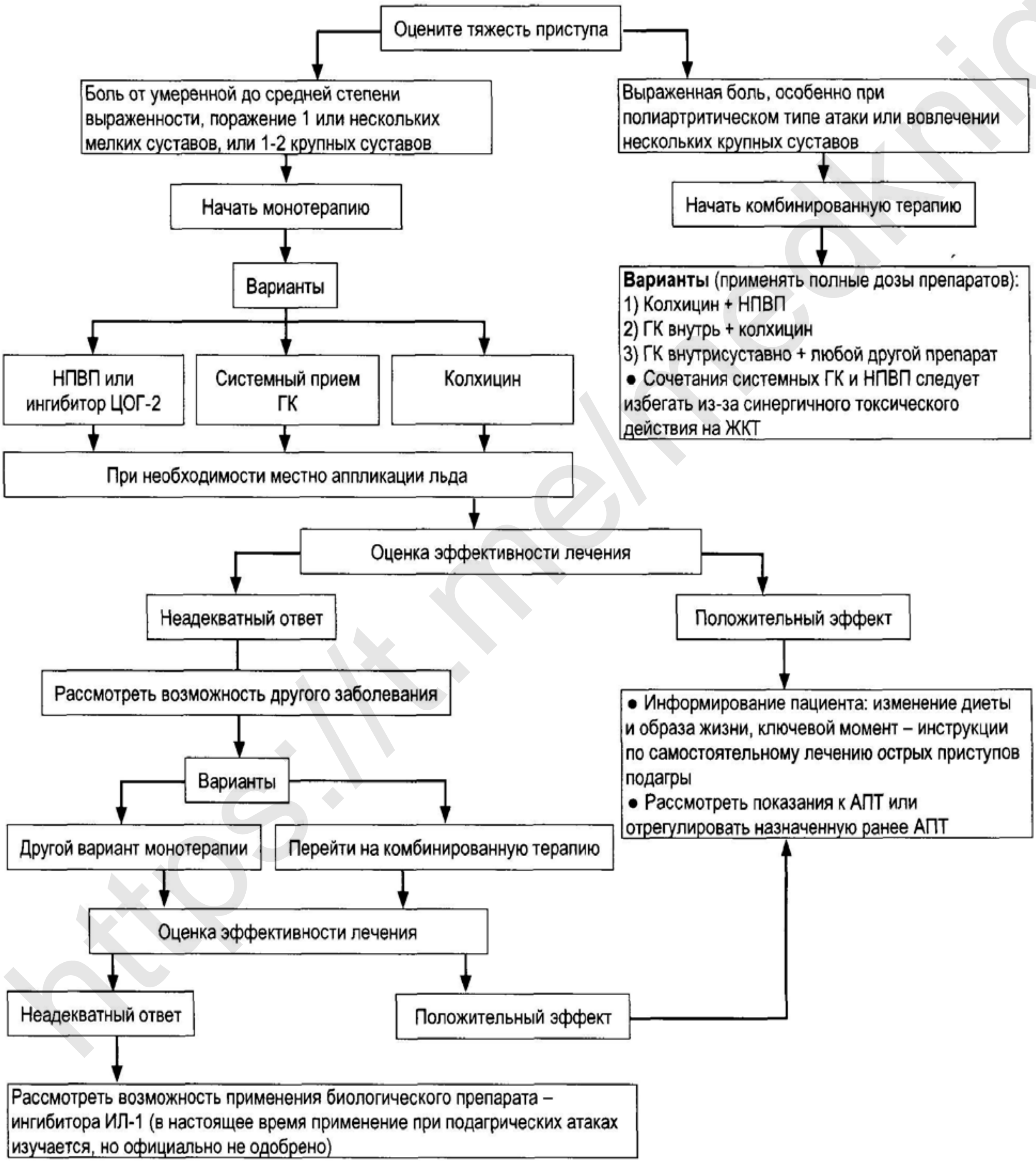
В первые 5 лет заболевания СКВ основной причиной смерти является инфекция, а в последующие 5 лет — тромбозы. Прогноз у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом значительно хуже, чем без антифосфолипидного синдрома.

Частота рецидивирования тромбозов при антифосфолипидном синдроме без антикоагулянтной терапии очень велика — 55 %, на фоне антикоагулянтной терапии — 9 %. У 1/3 больных с антифосфолипидным синдромом развиваются тяжелые поражения внутренних органов, могущие привести к смерти. Летальность при катастрофическом антифосфолипидном синдроме может достигать 46 %.

https://t.me/medknigi

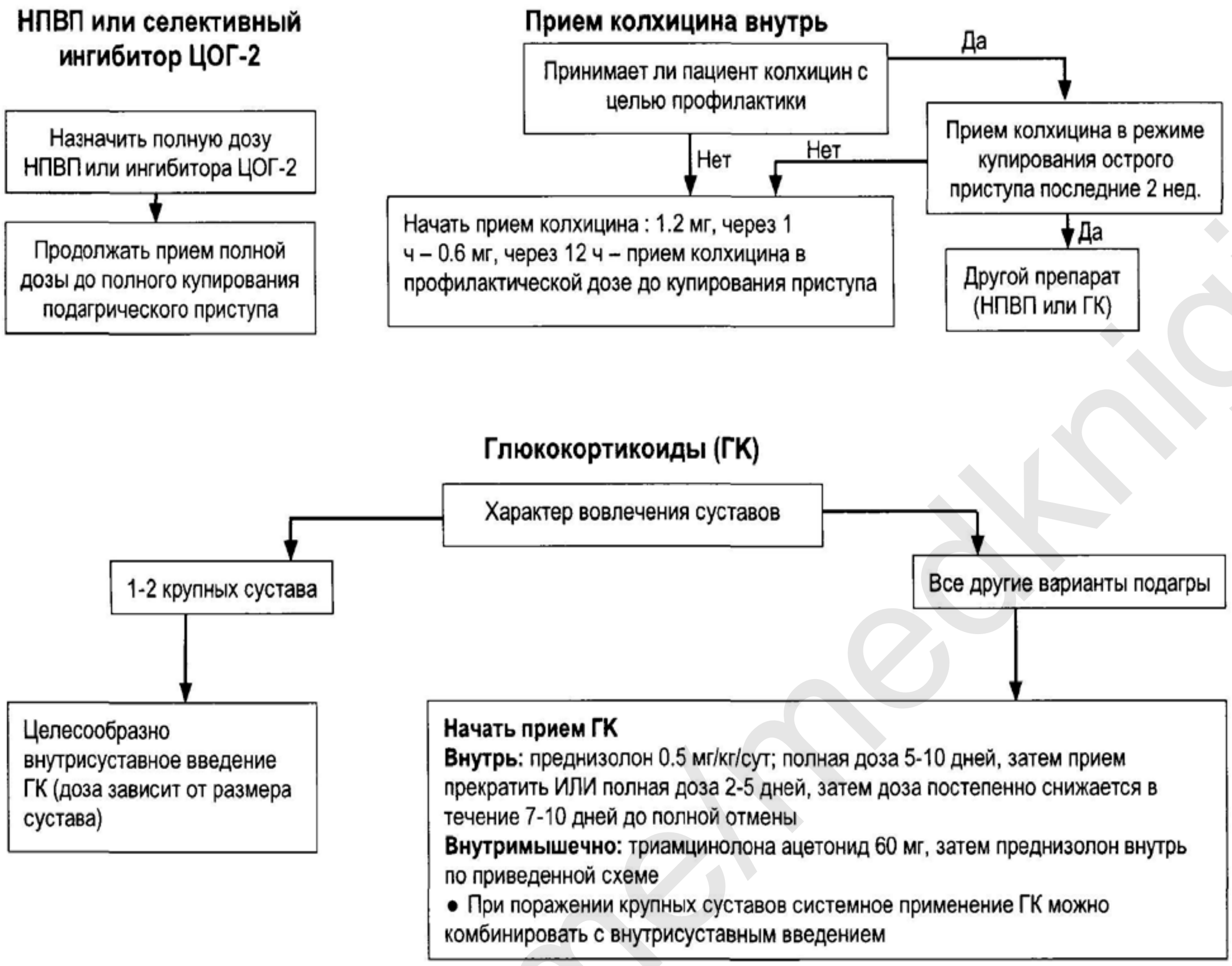
Общие принципы:

- Приступ острого подагрического артрита должен лечиться с помощью фармакотерапии
- Для достижения оптимального эффекта применение лекарственных средств должно начинаться в течение 24 ч от начала приступа подагры
- Во время острой подагрической атаки нельзя прекращать прием препаратов, снижающих содержание мочевой кислоты в крови (антиподагрическая терапия, АПТ)
- Оценка эффективности лечения: неадекватным ответом считается улучшение состояния по шкале боли менее чем на 20% в течение 24 ч и менее чем на 50% через 24 ч и более



Приложение 1. Алгоритм купирования острого приступа подагры (ACR, 2012).

https://t.me/medknigi



Приложение 2. Применение отдельных групп лекарственных средств при остром приступе подагры (ACR, 2012).

https://t.me/medknigi

Предметный указатель

А
абатацепт 1115
абсорбциометрия рентгеновская 1311
адалимумаб
- при анкилозирующем спондилите 1379
- при псориатическом артрите 1403
- при ревматоидном артрите 1112
- при рецидивирующем полихондрите 1499
адгелон 1242
аденозинтрифосфат натрия
- при ревматической лихорадке 1020
азатиоприн
- при болезни Бехчета 1475
- при дерматомиозите 1541
- при реактивном артрите 1197
- при ревматоидном артрите 1074
- при рецидивирующем полихондрите 1498
- при системных васкулитах 1448
- при СКВ 1512
- при склеродермии 1555
- при ревматической лихорадке 1017
азитромицин
- при хламидийной инфекции 1185
акласта
- при остеопорозе 1341
актемра см. тоцилизумаб
актовегин
- при склеродермии 1563
актонел
- при остеопорозе 1341
алендроновая кислота 1338
алломарон
- при подагре 1285
аллопуринол
- при подагре 1280
алпростадил
- при склеродермии 1559
алпростан
- при системных васкулитах 1454
альфакальцидол 1329
амиксин
- при хламидийной инфекции 1189
амилоидоз почек
- при ревматоидном артрите 1153
5-аминосалициловая кислота 1084
аминохинолиновые препараты
- при дерматомиозите 1540
- при ревматической лихорадке 1020
- при ревматоидном артрите 1088
- при СКВ 1515
- при склеродермии 1555
амитриптилин
- при фибромиалгии 1492
анаболические стероиды
- при остеопорозе 1346
анакинра
- при анкилозирующем спондилите 1381
- при ревматоидном артрите 1125
аналгетики центральные
- при остеоартрите 1236
аналгетическая нефропатия 1054
ангиопротекторы
- при склеродермии 1562
андрогены
- при остеопорозе 1346
анкилозирующий спондилит 1364
- рекомендации ASAS/EULAR 1383
анкрод
- при антифосфолипидном синдроме 1608
антагонисты кальция
- при склеродермии 1556
антиагреганты
- при антифосфолипидном синдроме 1597
- при геморрагическом васкулите 1455
- при системных васкулитах 1449
- при склеродермии 1561
антиген HLA-B27 1170
антикоагулянты
- при антифосфолипидном синдроме 1606
антинейтрофильные цитоплазматические антитела 1425
антинуклеолярные антитела 1546
антиподагрические средства 1278
антисинтетазный синдром 1536
антитела
- антинейтрофильные цитоплазматические 1425
- антинуклеолярные 1546
- к фактору некроза опухоли 1105
- миозитассоциированные 1533
- при дерматомиозите 1534
антифосфолипидный синдром 1593
- катастрофический 1604
антуран
- при подагре 1283
АНЦА 1425
аортоартериит неспецифический 1435, 1472
апранакс
- при ревматоидном артрите 1041
АПФ блокаторы
- при склеродермии 1557
арава см. лефлуномид
арготробан
- при антифосфолипидном синдроме 1610
аркоксиа
- при фибромиалгии 1490
аркоксия см. эторикоксиб
артериит
- височный 1433, 1470
- гигантоклеточный 1433, 1470
артра
- при остеоартрите 1253
артрит
- бактериальный септический 1201
- вирусный 1201
- гонококковый септический 1203
- лаймский 1205
- микрокристаллический 1300
- недифференцированный 1169
- псориатический 1385
- реактивный 1170
- ревматоидный 1026
артро-актив
- при остеоартрите 1238
артрозилен
- при анкилозирующем спондилите 1372
артропатия
- гидроксиапатитная 1304
- оксалаткальциевая 1306
- пирофосфатная 1300
артрофоон
- при остеоартрите 1243
аспирин
- при ревматоидном артрите 1039
- при системных васкулитах 1451
АТФ
- при дерматомиозите 1543
ауранофин
- при ревматоидном артрите 1082
афлутоп
- при остеоартрите 1255
ацеклофенак
- при ревматоидном артрите 1042
ацетаминофен
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при болезни Стилла 1417
ацетилсалициловая кислота
- при антифосфолипидном синдроме 1597
- при ревматоидном артрите 1039
- при системных васкулитах 1451
- при склеродермии 1561
ацетилцистеин [N-]
- при склеродермии 1563
аэртал
- при ревматоидном артрите 1042

Б
базисные противовоспалительные препараты 1065
- комбинированная терапия 1130
- при анкилозирующем спондилите 1375

- при болезни Стилла 1418
- при псориатическом артрите 1395
- при реактивном артрите 1196
бактериальный септический артрит 1201
баланопостит 1192
бальнеотерапия
- при остеоартрите 1226
баротерапия локальная
- при остеоартрите 1225
белок Бенс-Джонса 1423
бенемид
- при подагре 1283
бензилпенициллин
- при ревматической лихорадке 1016
бензобромарон
- при подагре 1284
Бенс-Джонса белок 1423
беременность
- при антифосфолипидном синдроме 1610
бетаметазон
- при ревматоидном артрите 1059
Бехчета болезнь 1436, 1474
бивалос 1347
бимофит
- при ревматоидном артрите 1147
бисфосфонаты
- при анкилозирующем спондилите 1376
- при остеопорозе 1336
бишофит
- при остеоартрите 1225
блемарен
- при подагре 1285
бозентан
- при склеродермии 1560
болезнь
- Бехчета 1436, 1474
-- рекомендации EULAR 1476
- Винивартера-Бюргера 1439, 1473
- Кавасаки 1431, 1469
- Рейтера 1174
- Такаясу 1435, 1472
- Хортона 1433, 1470
болезнь-модифицирующие препараты 1065
бонвива 1340
бондронат 1340
бонефос 1338
бор 1328
бора-бора
- при остеоартрите 1258
боррелиоз 1205
ботокс
- при фибромиалгии 1493
Бушара узелки 1216

В

вазапростан
- при склеродермии 1559
- при системных васкулитах 1454
вальвулит ревматический, эхокардиографические признаки **1019**
ванны
- йодобромные 1227
- скипидарные белые 1226
варфарин
- при антифосфолипидном синдроме 1599
васкулит
- геморрагический 1421, 1454
- гиперсенситивный 1423
- криоглобулинемический эссенциальный 1423, 1459
васкулиты системные 1420
Вегенера гранулематоз 1426, 1463
венлафаксин
- при фибромиалгии 1492
визуально-аналоговая шкала 1367
Винивартера-Бюргера болезнь 1439, 1473
вирусный артрит 1201
вискосил
- при остеоартрите 1242
височный артериит 1433, 1470
витамин D
- передозировка 1331
- потребность суточная 1320
- препараты 1328
виферон
- при хламидийной инфекции 1188
внутривенный иммуноглобулин
- при дерматомиозите 1542
- при СКВ 1513
- при склеродермии 1556
вобэнзим
- при ревматоидном артрите 1139
волчанка системная красная 1501
волчаночный гломерулонефрит 1521
вторичная профилактика ревматизма 1024

Г

габапентин
- при фибромиалгии 1491
Гебердена узелки 1216
геморрагический васкулит 1421, 1454
гемосорбция
- при реактивном артрите 1197
- при ревматоидном артрите 1147
- при СКВ 1520
гепарин
- нефракционированный 1452
- низкомолекулярный 1453
- при антифосфолипидном синдроме 1603
- при геморрагическом васкулите 1455
- при системных васкулитах 1452
гепатита В вирус
- при узелковом полиартериите 1468
гиалуроновая кислота 1240
- внутрисуставное введение
-- при остеоартрите 1240
гигантоклеточный артериит 1433, 1470
гидрокортизона ацетат
- при псориатическом артрите 1395
- при ревматоидном артрите 1142
гидроксиапатитная артропатия 1304
гидроксипролин
- суточная экскреция с мочой 1315
гидроксихлорохин
- при антифосфолипидном синдроме 1598
- при ревматоидном артрите 1088
гиперсенситивный васкулит 1423
гломерулонефрит
- волчаночный 1521
- при геморрагическом васкулите 1458
глюкозамин 1248
- при остеоартрите 1249
глюкокортикоидный остеопороз 1357
глюкокортикоиды
- внутрисуставное введение 1140
-- при остеоартрите 1239
- малыми дозами лечение 1061
- механизм действия 1058, 1507
- побочные эффекты 1060
- при анкилозирующем спондилите 1374
- при антифосфолипидном синдроме 1607
- при болезни Бехчета 1475
- при болезни Стилла 1418
- при болезни Шегрена 1579
- при геморрагическом васкулите 1456
- при дерматомиозите 1538
- при остром приступе подагры 1274
- при псориатическом артрите 1393
- при реактивном артрите 1195
- при ревматической лихорадке 1018
- при ревматической полимиалгии 1485
- при ревматоидном артрите 1058
- при рецидивирующем полихондрите 1498
- при системных васкулитах 1442
- при СКВ 1507
- при склеродермии 1553
- при смешанном заболевании соединительной ткани 1588
- пульс-терапия 1064
- средними дозами лечение 1063
- эквивалентность доз 1060
голимумаб
- при псориатическом артрите 1404
гонартроз ЛФК 1222
- рекомендации EULAR 1262
гонококковый септический артрит 1203
гранулематоз Вегенера 1426, 1463
грязелечение
- при остеоартрите 1224

Д

дапсон
- при рецидивирующем полихондрите 1499
дауцифон
- при склеродермии 1552
ДВС-синдром
- при антифосфолипидном синдроме 1610

дексаметазон
- при ревматоидном артрите 1059
декскетопрофен
- при реактивном артрите 1194
деносумаб 1344
денситометрия костная 1311
депо-медрол
- при псориатическом артрите 1395
- при ревматоидном артрите 1059
дерматомиозит 1532
дефибротид
- при антифосфолипидном синдроме 1608
диадинамические токи Бернара
- при остеоартрите 1224
диацереин
- при остеоартрите 1257
дигидротахистерол 1328
дизентерийная инфекция 1179
диклоберл
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при болезни Стилла 1417
диклоран
- при анкилозирующем спондилите 1373
диклофенак
- при остром приступе подагры 1273
- при реактивном артрите 1194
- при ревматоидном артрите 1041
- при фибромиалгии 1490
димексид
- при остеоартрите 1239
- при остром приступе подагры 1275
- при реактивном артрите 1194
- при ревматоидном артрите 1144
- при склеродермии 1552
дипиридамол
- при системных васкулитах 1451
- при склеродермии 1561
дипроспан
- при остеоартрите 1238
- при реактивном артрите 1194
- при ревматоидном артрите 1141
диуретики тиазидные
- при остеопорозе 1350
добезилат
- при склеродермии 1562
доказательности уровни 1220
доксициклин
- при хламидийной инфекции 1185
дона
- при остеоартрите 1248
дротрекогин альфа
- при антифосфолипидном синдроме 1609
дулоксетин
- при фибромиалгии 1492

З
залдиар
- при остеоартрите 1237
заместительная гормональная терапия
- при остеопорозе 1331
зинаксин
- при остеоартрите 1259
золота препараты
- при реактивном артрите 1197
- при ревматоидном артрите 1078
зомета
- при остеопорозе 1341

И
ибандроновая кислота 1339
ибупрофен
- при анкилозирующем спондилите 1372
- при ревматоидном артрите 1040
иглотерапия
- при ревматоидном артрите 1147
идиопатический остеопороз 1308
иерсиниозная инфекция 1179
илопрост
- при склеродермии 1559
иммуноглобулин внутривенный
- при болезни Стилла 1418
- при системных васкулитах 1449
ингибиторы фактора некроза опухоли
- при ревматоидном артрите 1105
индекс BASDAI 1367
индекс массы тела 1218
индометацин
- при анкилозирующем спондилите 1372
- при остром приступе подагры 1273
- при ревматоидном артрите 1039
индуктотермия
- при остеоартрите 1223
интерлейкин-1 1124
интерлейкин-15 1128
интерлейкин-6 1125
интерферон 1128
- при болезни Бехчета 1476
- при хламидийной инфекции 1188
интерферона индукторы
- при хламидийной инфекции 1189
интраглобин
- при системных васкулитах 1449
инфликсимаб
- методика лечения 1108
- механизм действия 1107
- побочные реакции 1108, 1109
- при анкилозирующем спондилите 1378
- при болезни Бехчета 1476
- при болезни Шегрена 1580
- при псориатическом артрите 1401
- при реактивном артрите 1197
- при ревматоидном артрите 1107
- при рецидивирующем полихондрите 1499
- формы выпуска 1108
йодобромные ванны
- при подагре 1288
иприфлавон
- при остеопорозе 1349

К
Кавасаки болезнь 1431, 1469
кальций
- потребность суточная 1320
- препараты 1323
кальцитонин
- при остеопорозе 1342
- при остром приступе подагры 1275
кальцитриол 1329
кальция антагонисты
- при склеродермии 1556
кампилобактерная инфекция 1180
капсин
- при остеоартрите 1238
капсицин
- при остеоартрите 1238
карбамазепин
- при фибромиалгии 1492
кардиоваскулярный риск
- при ревматоидном артрите 1152
кардит ревматический, клинические проявления 1019
кармолис
- при остеоартрите 1239
- при ревматоидном артрите 1146
карнитин
- при дерматомиозите 1543
каскадная плазмофильтрация
- при ревматоидном артрите 1148
- при системных васкулитах 1454
катадалон
- при фибромиалгии 1491
катепсин К 1363
кеналог
- при псориатическом артрите 1395
- при ревматоидном артрите 1141
кератоконъюнктивит
- при болезни Шегрена 1582
кетазон
- при подагре 1284
кетансерин
- при склеродермии 1560
кетолиды
- при хламидийной инфекции 1188
кетонал ретард
- при ревматоидном артрите 1040
кетопрофен
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при болезни Стилла 1417
- при остром приступе подагры 1273
- при реактивном артрите 1194
- при ревматоидном артрите 1040
Киселя-Джонса критерии 1015
кларитромицин
- при хламидийной инфекции 1186
клексан
- при антифосфолипидном синдроме 1604
- при системных васкулитах 1453
клиндамицин
- при ревматической лихорадке 1017
клопидогрель
- при системных васкулитах 1451
кобамамид
- при ревматической лихорадке 1020
кокарбоксилаза
- при ревматической лихорадке 1020

https://t.me/medknigi

коксартроз
- ЛФК 1221
- рекомендации EULAR 1264
коксибы
- при ревматоидном артрите 1043
колхицин
- при болезни Бехчета 1475
- при геморрагическом васкулите 1457
- при дерматомиозите 1543
- при остром приступе подагры 1272
- при склеродермии 1552
компонент костный минеральный 1311
кризанол
- при ревматоидном артрите 1081
криоглобулинемический эссенциальный васкулит 1423, 1459
криотерапия локальная
- при ревматоидном артрите 1146
криоферез
- при ревматоидном артрите 1148
ксеростомия
- при болезни Шегрена 1582
ксерофтальмия
- при болезни Шегрена 1583
ксидифон
- при остеопорозе 1337
ксимела гатран
- при антифосфолипидном синдроме 1610
ксимидона электрофорез
- при склеродермии 1569
кушингоидный синдром 1060

Л
лазерная терапия
- при остеоартрите 1224
лазерное облучение крови
- при ревматоидном артрите 1148
лаймская болезнь 1205
лейковорин
- при передозировке метотрексата 1073
лефлуномид
- побочные эффекты 1100, 1101
- при псориатическом артрите 1399
- при ревматоидном артрите 1097
- при системных васкулитах 1447
Леша-Найхена синдром 1267
лидаза
- при склеродермии 1552
ликопид
- при хламидийной инфекции 1189
лимфоидная ткань, облучение
- при ревматоидном артрите 1148
лимфотропное введение 1187
лимфоцитоферез
- при ревматоидном артрите 1148
линкомицин
- при ревматической лихорадке 1017
липоевая кислота
- при ревматической лихорадке 1020
лихорадка ревматическая 1013
лозартан
- при подагре 1284
локальная терапия
- при ревматоидном артрите 1140
лорноксикам
- при ревматоидном артрите 1042
ЛФК
- при гонартрозе 1222
- при коксартрозе 1221

М
мабтера см ритуксимаб
магний 1326
магнитотерапия
- при остеоартрите 1224
магурлит
- при подагре 1285
мадекассол
- при склеродермии 1551
макролиды
- при хламидийной инфекции 1185
марганец 1327
медь 1327
мелоксикам
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при остром приступе подагры 1274
- при реактивном артрите 1194
- при ревматоидном артрите 1043
- при рецидивирующем полихондрите 1500
- при фибромиалгии 1490
метациклин
- при хламидийной инфекции 1185
метилпреднизолон
- при ревматоидном артрите 1059
- при СКВ 1508
метилпреднизолона ацетат
- при ревматоидном артрите 1142
метиндол-ретард
- при анкилозирующем спондилите 1372
метотрексат
- механизм действия 1067
- пневмонит 1071
- побочные эффекты 1069
- постдозовые реакции 1072
- при анкилозирующем спондилите 1376
- при болезни Бехчета 1475
- при дерматомиозите 1541
- при псориатическом артрите 1396
- при реактивном артрите 1196
- при ревматоидном артрите 1067, 1069
- при рецидивирующем полихондрите 1498
- при системных васкулитах 1446
- при СКВ 1513
- при склеродермии 1555
- фармакокинетика 1068
мефенамовая кислота
- при ревматоидном артрите 1040
миакальцик
- при остеопорозе 1343
мидекамицин
- при ревматической лихорадке 1017
мидокалм
-при анкилозирующем спондилите 1373
- при фибромиалгии 1491
микофенолата мофетил
- при дерматомиозите 1541
- при системных васкулитах 1448
- при СКВ 1512
микроволновая терапия
- при остеоартрите 1223
микрокристаллический артрит 1300
микроскопический полиангиит 1425, 1462
милдронат
- при ревматической лихорадке 1020
минеральная плотность костной ткани 1311
миноциклин
- при ревматоидном артрите 1103
миозит с внутриклеточными включениями 1535
миозитассоциированные антитела 1533
миокризин
- при ревматоидном артрите 1081
мовалис
- при анкилозирующем спондилите 1373
- см мелоксикам
модуляторы эстрогенных рецепторов
- при остеопорозе 1335
мукосат
- при остеоартрите 1247
мутилирующий артрит псориатический 1386

Н
набуметон
- при ревматоидном артрите 1043
надропарин
- при системных васкулитах 1453
напроксен
- при анкилозирующем спондилите 1372
- при ревматоидном артрите 1040
наружные средства
- при ревматоидном артрите 1145
недифференцированный артрит 1169
нейродикловит
- при реактивном артрите 1193
некроз сосочков почек 1054
неовир
- при хламидийной инфекции 1189
неспецифический аортоартериит 1435, 1472
нефрит уратный 1293
нефролитиаз уратный 1294
нефропатия
- аналгетическая 1054
- мочекислая острая 1292
- подагрическая 1291
- склеродермическая
--острая 1564
-- хроническая 1566

https://t.me/medknigi

никотиновая кислота
- при склеродермии 1562
нимесулид
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при остром приступе подагры 1274
- при реактивном артрите 1193
- при ревматоидном артрите 1043
- при рецидивирующем полихондрите 1500
- при фибромиалгии 1490
нифлумовая кислота
- при ревматоидном артрите 1040
НПВП
- взаимодействие с лекарствами 1055
- влияние на
-- АД 1050
-- почки 1053
-- сердечно-сосудистую систему 1050
- гастропатия 1045
- гепатопатия 1049
- желудочная диспепсия 1047
- механизм действия 1036
- печени поражение 1049
- побочные действия 1044, 1056
- при анкилозирующем спондилите 1371
- при беременности 1054
- при болезни Бехчета 1476
- при болезни Стилла 1417
- при болезни Шегрена 1580
- при бронхиальной астме 1054
- при геморрагическом васкулите 1456
- при дерматомиозите 1542
- при остеоартрите 1233
- при остром приступе подагры 1273
- при псориатическом артрите 1392
- при реактивном артрите 1193
- при ревматической лихорадке 1017
- при ревматоидном артрите 1036, 1057
- при рецидивирующем полихондрите 1500
- при СКВ 1516
- при склеродермии 1556
- при смешанном заболевании соединительной ткани 1588
- при фибромиалгии 1489
- толстого кишечника поражение 1048
- энтеропатия 1047

О
облитерирующий тромбангиит 1439, 1473
облучение лимфоидной ткани
- при ревматоидном артрите 1148
оксалаткальциевая артропатия 1306
оксалурия первичная 1307
октагам
- при системных васкулитах 1449
омакор
- при ревматоидном артрите 1035
орготеин
- при остеоартрите 1243
- при ревматоидном артрите 1143
оротат калия
- при ревматической лихорадке 1020
ортокин-терапия
- при остеоартрите 1260
ортопедические приспособления
- при остеоартрите 1219
осталон при остеопорозе 1338
остемакс
- при остеопорозе 1338
остенил
- при остеоартрите 1241
остеоартрит 1209
остеоартроз 1209
остеогенон
- при остеопорозе 1348
остеокальцин 1315
остеопороз 1308
- глюкокортикоидный 1357
- при ревматоидном артрите 1149
- у мужчин 1353
остеотаб
- при остеопорозе 1338
остеохин см. иприфлавон

П
памидроновая кислота 1339
паноксен
- при болезни Стилла 1417
паратгормон
- при остеопорозе 1345
парацетамол
- при остеоартрите 1232
пеницилламин [D-]
- при ревматоидном артрите 1090
- при склеродермии 1550
- при смешанном заболевании соединительной ткани 1589
пентаглобин при системных васкулитах 1449
пентоксифиллин
- при системных васкулитах 1451
- при склеродермии 1561
первичная профилактика ревматизма 1023
первичный остеопороз 1308
перекрестные формы системных заболеваний соединительной ткани 1590
пиаскледин
- при остеоартрите 1257
пилокарпин
- при болезни Шегрена 1582
пиридоксальфосфат
- при ревматической лихорадке 1020
пироксикам
- при анкилозирующем спондилите 1372
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при реактивном артрите 1194
- при ревматоидном артрите 1042
пирофосфатная артропатия 1300
- рекомендации EULAR 1303
плазмаферез
- при антифосфолипидном синдроме 1607
- при геморрагическом васкулите 1457
- при дерматомиозите 1543
- при подагре 1286
- при псориатическом артрите 1404
- при реактивном артрите 1197
- при ревматоидном артрите 1148
- при системных васкулитах 1454
- при СКВ 1518
- при склеродермии 1563
пневмонит метотрексатовый 1071
подагра 1267
- купирование острого приступа 1271
- рекомендации EULAR 1295
подагрическая нефропатия 1291
полиангиит микроскопический 1425, 1462
полиартериит узелковый 1429, 1467
полимиалгия ревматическая 1483
полимиозит 1532
полихондрит рецидивирующий 1495
почек сосочков некроз 1054
прамипексол
- при фибромиалгии 1493
прегабалин
- при фибромиалгии 1491
преднизолон
- при болезни Стилла 1417
- при ревматоидном артрите 1059
- при СКВ 1508
пробенецид
- при подагре 1283
проквазон
- при ревматоидном артрите 1042
проколлаген I типа 1315
простагландин [E1]
- при системных васкулитах 1453
- при склеродермии 1559
простатит хронический 1192
простациклин
- при антифосфолипидном синдроме 1608
- при склеродермии 1559
протеолитические ферменты
- внутрисуставное введение
-- при ревматоидном артрите 1143
профилактика ревматизма
- вторичная 1024
- первичная 1023
псориатический артрит 1385
- рекомендации EULAR 1408
псориатический спондилит 1386
пульс-терапия
- глюкокортикоидами 1064
- при системных васкулитах 1443
- при СКВ 1510
-- классическая пульс-терапия метилпреднизолоном 1517
-- комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом 1518
-- программная пульс-терапия метилпреднизолоном 1517
пурпура Шенлейна-Геноха 1421, 1454

Р
радоновые ванны
- при подагре 1288
разгрузка суставов 1218
ралоксифен
- при остеопорозе 1336
ранний ревматоидный артрит 1030
расбуриказа
- при подагре 1281
реактивный артрит 1170
реаферон
- при хламидийной инфекции 1188
ревматизм 1013
ревматическая полимиалгия 1483
ревматоидный артрит 1026
- дифференцированная терапия 1157
- кардиоваскулярный риск 1152
- классификация 1031
- ранний 1159
-- рекомендации EULAR 1164
- рекомендации EULAR 1136
- рефрактерный 1158
- хламидийная инфекция 1166
ревматоидный фактор 1028
Рейтера болезнь и синдром 1174
ремикейд см. инфликсимаб
ренгазил
- при ревматоидном артрите 1041
реопирин
- при анкилозирующем спондилите 1373
реополиглюкин
- при склеродермии 1561
ретаболил
- при дерматомиозите 1543
рецидивирующий полихондрит 1495
рибоксин
- при дерматомиозите 1543
- при ревматической лихорадке 1020
ридостин
- при хламидийной инфекции 1189
ризедронат
- при остеопорозе 1340
рилонацепт
- при ревматоидном артрите 1125
ритуксимаб
- механизмы действия 1118
- побочные эффекты 1121
- при анкилозирующем спондилите 1380
- при антифосфолипидном синдроме 1609
- при болезни Шегрена 1580
- при геморрагическом васкулите 1457
- при дерматомиозите 1542
- при ревматоидном артрите 1118
- при рецидивирующем полихондрите 1499
- при системных васкулитах 1450
- при СКВ 1514
- при эссенциальном криоглобулинемическом васкулите 1461
- противопоказания 1122
ровамицин см спирамицин
роксикам
- при ревматоидном артрите 1042
рокситромицин
- при ревматической лихорадке 1017
ронидаза
- при склеродермии 1552
рофекоксиб
- при анкилозирующем спондилите 1373

С
салазопиридазин
- при ревматоидном артрите 1083
сенильный остеопороз 1308
сероводородные ванны
- при подагре 1288
серонегативные спондилоартриты 1364
сертралин
- при фибромиалгии 1492
силденафил
- при склеродермии 1561
синдром
- CREST 1568
- PASTOPEMMKOUPA 1386
- антисинтетазный 1536
- антифосфолипидный 1593
- Леша-Найхена 1267
- Рейтера 1174
- Стилла 1413
- Фелти 1166
- Чарджа-Стросса 1428, 1466
- Шегрена 1573
синовэктомия лекарственная 1144
синусоидальные модулированные токи
- при остеоартрите 1224
сирдалуд
- при анкилозирующем спондилите 1374
системная красная волчанка 1501
системная склеродермия 1545
системные васкулиты 1420
- с поражением крупных сосудов
-- рекомендации EULAR 1477
- с поражением мелких и средних сосудов
-- рекомендации EULAR 1479
ситаксетан
- при склеродермии 1560
СКВ 1501
- рекомендации EULAR 1530
склеродермия
- без склеродермии 1547
- рекомендации EULAR 1571
- системная 1545
слезы искусственные
- при болезни Шегрена 1583
смешанное заболевание соединительной ткани 1585
солу-медрол
- при ревматоидном артрите 1059
соматостатин
- внутрисуставное введение
-- при ревматоидном артрите 1141
спирамицин
- при ревматической лихорадке 1017
- при хламидийной инфекции 1186
спондилит
- анкилозирующий идиопатический 1364
- при болезни Рейтера 1181
- псориатический 1386
спондилоартриты серонегативные 1364
Стилла синдром 1413
стопартроз
- при остеоартрите 1250
стрептококковая инфекция 1015
стронция ранелат
- при остеопорозе 1347
структум
- при остеоартрите 1247
сулиндак
- при ревматоидном артрите 1040
сулодексид
- при антифосфолипидном синдроме 1608
сульфасалазин
- при анкилозирующем спондилите 1375
- при геморрагическом васкулите 1457
- при псориатическом артрите 1397
- при реактивном артрите 1196
- при ревматоидном артрите 1083
сургам
- при ревматоидном артрите 1041

Т
Такаясу болезнь 1435, 1472
тамоксифен 1336
танезумаб
- при остеоартрите 1237
тауредон
- при ревматоидном артрите 1079
телитромицин
- при хламидийной инфекции 1188
теноксикам
- при ревматоидном артрите 1042
терафлекс
- при остеоартрите 1253
терипаратид
- при остеопорозе 1345
тест Ширмера 1575
тетрациклины
- при хламидийной инфекции 1184
тиазидные диуретики
- при остеопорозе 1350
тизанидин
- при фибромиалгии 1493
тиклопидин
- при системных васкулитах 1451
тилудроновая кислота 1339
тимодепрессин
- при ревматоидном артрите 1097
тиопуринол
- при подагре 1281
толперизон
- при анкилозирующем спондилите 1373

https://t.me/medknigi

- при фибромиалгии 1491
толфенамовая кислота
- при ревматоидном артрите 1040
тоцилизумаб
- при ревматоидном артрите 1126
трамадол
- при остеоартрите 1237
- при псориатическом артрите 1393
- при фибромиалгии 1490
триамцинолон
- при остеоартрите 1238
- при ревматоидном артрите 1059
тромбангиит облитерирующий 1439, 1473
тромбейт
- при антифосфолипидном синдроме 1609
тромбозы
- при антифосфолипидном синдроме 1602
тромболитики
- при антифосфолипидном синдроме 1608
тромбоцитопения
- при антифосфолипидном синдроме 1612

У
увеит
- при болезни Рейтера 1199
узелки
- Бушара 1216
- Гебердена 1216
узелковый полиартериит 1429, 1467
ультразвуковая терапия при остеоартрите 1223
ультрафонофорез
- при остеоартрите 1224
унитиол
- при склеродермии 1553
уратный нефрит 1293
уратный нефролитиаз 1294
уретрит 1192
урикодепрессивные средства 1280
урикозурические средства 1283
уродан
- при подагре 1284

Ф
фактор некроза опухоли 1105
фастуртек см. расбуриказа
фебуксостат
- при подагре 1282
Фелти синдром 1166
фенбуфен
- при ревматоидном артрите 1041
фенилбутазон
- при остром приступе подагры 1274
феноксиметилпенициллин
- при ревматической лихорадке 1016
фенопрофен
- при ревматоидном артрите 1041
фенофибрат
- при подагре 1284
ферментативные препараты
- при склеродермии 1552
фибромиалгия 1487
- рекомендации EULAR 1494
флогэнзим
- при ревматоидном артрите 1139
флостерон
- при ревматоидном артрите 1141
флуоксетин
- при фибромиалгии 1492
флупиртин
- при анкилозирующем спондилите 1374
флупроквазон
- при ревматоидном артрите 1042
флурбипрофен
- при ревматоидном артрите 1040
флуфенамовая кислота
- при ревматоидном артрите 1040
фолинат кальция 1073
фондапаринукс
- при антифосфолипидном синдроме 1610
фосаванс
- при остеопорозе 1339
фосамакс
- при остеопорозе 1338
фосфаден
- при дерматомиозите 1543
- при ревматической лихорадке 1020
фосфодиэстеразы типа 5 ингибиторы
- при склеродермии 1560
фотохимиотерапия экстракорпоральная 1198
фрагмин
- при антифосфолипидном синдроме 1604
- при системных васкулитах 1453
фраксипарин
- при антифосфолипидном синдроме 1604
фромилид см. кларитромицин
фтора соли
- при остеопорозе 1347
фторхинолоны
- при хламидийной инфекции 1187

Х
хипурик
- при подагре 1284
хламидийная инфекция 1177
- лечение 1183
- при реактивных артритах 1171
хлорамбуцил
- при болезни Бехчета 1475
- при ревматоидном артрите 1077
хлорохин
- при ревматоидном артрите 1088
холекальциферол 1328, 1330
хондро
- при остеоартрите 1255
хондроитина сульфат 1244
- при остеоартрите 1246
Хортона болезнь 1433, 1470
хумира см. адалимумаб

Ц
цевимелин
- при болезни Шегрена 1582
целебрекс см целекоксиб
целекоксиб
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при остром приступе подагры 1274
- при реактивном артрите 1193
- при ревматоидном артрите 1043
- при рецидивирующем полихондрите 1500
- при фибромиалгии 1490
целестон см. бетаметазон
цертолизумаб пэгол
- при ревматоидном артрите 1114
цефалоспорины
- при ревматической лихорадке 1017
циклобензаприн
- при фибромиалгии 1491
циклооксигеназа 1017, 1036
циклоспорин
- побочные эффекты 1094, 1095
- при болезни Бехчета 1475
- при дерматомиозите 1541
- при псориатическом артрите 1397
- при ревматоидном артрите 1092
- при системных васкулитах 1448
- при склеродермии 1555
циклоферон
- при остеоартрите 1243
- при ревматоидном артрите 1129
- при хламидийной инфекции 1189
циклофосфамид
- побочные эффекты 1077
- при антифосфолипидном синдроме 1607
- при болезни Бехчета 1475
- при дерматомиозите 1541
- при ревматоидном артрите 1076
- при рецидивирующем полихондрите 1498
- при системных васкулитах 1445
- при СКВ 1511
- при склеродермии 1554
цинк 1327
циталопрам
- при фибромиалгии 1492
- при фибромиалгии 1492
цитостатики
- внутрисуставное введение
-- при ревматоидном артрите 1142
- при болезни Бехчета 1475
- при геморрагическом васкулите 1456
- при дерматомиозите 1540
- при рецидивирующем полихондрите 1498
- при системных васкулитах 1444
- при СКВ 1510
- при склеродермии 1554
- при смешанном заболевании соединительной ткани 1588
цитруллинированный полипептид 1028

https://t.me/medknigi

Ч
Чарджа-Стросса синдром 1428, 1466

Ш
Шегрена синдром 1573
Шенлейна-Геноха пурпура 1421, 1454
Ширмера тест 1575
шкала
- ECLAM 1505
- визуально-аналоговая 1367

Э
эквивалентность доз
глюкокортикоидов 1060
экстракорпоральная терапия
- при ревматоидном артрите 1147
электроаналгезия чрескожная
- при ревматоидном артрите 1147
электрофорез
- при остеоартрите 1224
эмоксипин
- при склеродермии 1562
энбрел см этанерцепт
эндобулин
- при системных васкулитах 1449
эндотелиновые рецепторы
- антагонисты
-- при склеродермии 1560
энзимотерапия системная
- при остеоартрите 1260
- при реактивном артрите 1190
- при ревматоидном артрите 1137
энтезиты 1387
эргокальциферол 1330
эритромицин
- при ревматической лихорадке 1016
эскалационная терапия
- при системных васкулитах 1442
эстрогены
- при остеопорозе 1331
этамид
- при подагре 1284
этанерцепт
- при анкилозирующем спондилите 1379
- при псориатическом артрите 1404
- при ревматоидном артрите 1114
- при рецидивирующем полихондрите 1499
этидроновая кислота 1337
этодолак
- при ревматоидном артрите 1040
- при ревматоидном артрите 1043
эторикоксиб
- при анкилозирующем спондилите 1373
- при ревматоидном артрите 1043

Ю
ювенильный остеопороз 1308

https://t.me/medknigi

Лечение острой ревматической лихорадки	1013	66
Лечение ревматоидного артрита	1026	67
Лечение реактивных артритов	1170	68
Лечение артритов, связанных с инфекцией	1201	69
Лечение артрита при лаймской болезни	1205	70
Лечение остеоартрита (остеоартроза)	1209	71
Лечение подагры	1267	72
Лечение микрокристаллических артритов	1300	73
Лечение остеопороза	1308	74
Лечение идиопатического анкилозирующего спондилита	1364	75
Лечение псориатического артрита	1385	76
Лечение синдрома Стилла у взрослых	1413	77
Лечение системных васкулитов	1420	78
Лечение ревматической полимиалгии	1483	79
Лечение синдрома фибромиалгии	1487	80
Лечение рецидивирующего полихондрита	1495	81
Лечение системной красной волчанки	1501	82
Лечение дерматомиозита / полимиозита	1532	83
Лечение системной склеродермии	1545	84
Лечение синдрома Шегрена	1573	85
Лечение смешанного заболевания соединительной ткани	1585	86
Лечение перекрестных форм системных заболеваний соединительной ткани	1590	87
Лечение антифосфолипидного синдрома	1593	88
Приложение	1614	
Предметный указатель	1616	

https://t.me/medknigi

*

https://t.me/medknigi

ISBN 978-5-89677-159-3

9 785896 771593

https://t.me/medknigi

Производственно-практическое издание

Окороков Александр Николаевич

РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Т. 4. Лечение ревматических болезней

Редакторы: *Ф. И. Плешков, Н. П. Базеко*
Оформление обложки: *И. В. Курильчик*

Подписано в печать 10.01.2013.
Формат 84×108/16. Печать офсетная.Бумага офсетная.
Усл.-печ. л. 70,56. Уч.-изд. л. 52,96
Тираж 1 500 экз. Заказ 109.

ООО «Медицинская литература».
129515, г. Москва, ул. Цандера, д. 12

При участии издателя Ф. И. Плешкова.
Лицензия № 02330/0494461 от 08.04.2009.
Ул. Кирова 1-3, 210001, г. Витебск.

Республиканское унитарное предприятие
«Издательство «Белорусский Дом печати»
ЛП № 02330/0494179 от 03.04.2009.
Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск.